

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1968

THÈSE

N° 808

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Claude GERNIGON

né le 7 avril 1936 à Lampaul Guiliau (Finistère)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Attaché Assistant à la Faculté

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU DISSEMINÉ ET GROSSESSE
A PROPOS DE SEPT OBSERVATIONS

Président : F. MORIN, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1968

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Claude GERNIGON

né le 7 avril 1936 à Lampaul Guiniliau (Finistère)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Attaché Assistant à la Faculté

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU DISSEMINÉ ET GROSSESSE
A PROPOS DE SEPT OBSERVATIONS

Président : F. MORIN, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulounguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	{ DEJOURS (P.)
	{ SCHERRER (J.)
	{ KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.)
	{ ROUCAYROL (J.-Cl.)
	{ TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	RÉDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	{ Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	{ — BAUMANN (J.)
	{ Cochin LEGER (L.)
	{ Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	{ Saint-Antoine GOSSET (J.)
	{ Salpêtrière SICARD (A.)
	{ Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	{ Bicêtre DEPARIS (M.)
	{ Broussais MILLIEZ (P.)
	{ Cochin N...
	{ Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	{ Pitié DREYFUS (G.)
	{ Saint-Antoine CONTE (M.)
	{ Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
	{ Saint-Antoine BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	MM.	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		OFFRET (G.)
— — — (Cochin)		BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)		MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)		SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DEGHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)		JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
— — — (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)		DOMART (A.)
— — — (Lariboisière)		BOUVRAIN (Y.)
— — — (Pitié)		RAMBERT (P.)
— — — (Rothschild)		WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)		POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pneumo-Phtisiologie	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYER (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque .	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma femme,

A mes enfants.

A ma grand-mère,

A ma mère,

A mes frères et soeurs,

En témoignage de ma profonde affection.

A mes beaux-parents, Mme et le Dr DOSSER.

A mon oncle , le Chanoine I. GERNIGON

A mon oncle, le médecin général H. DIRER

En témoignage de gratitude pour l'aide et les conseils
qu'ils m'ont donnés dans mes études.

A toute ma famille,

A mes amis.

A Monsieur le Professeur MORIN

Professeur de la Chaire de Physiologie et Pathologie Obstétricale,
Chef de Service de la Maternité de l'Hôpital Lariboisière.

Nous lui devons le sujet de cette thèse.

Il nous a guidé et conseillé dans ce travail après nous avoir formé dans la spécialité de gynécologie obstétrique.

Il nous a fait le grand honneur de présider notre thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude et de notre attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé LEVY

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux,

Chef du service de Gynécologie Obstétrique de l'Hôpital Foch.

Il nous a accueilli dans son service , qu'il
trouve ici l'expression de notre gratitude.

A nos Maîtres d'Externat dans les Hôpitaux de Paris.

A Monsieur le Professeur TUCHMANN-DUPLESSIS

Professeur de la Chaire d'Histo-Embryologie à la Faculté

En remerciement de l'accueil qu'il nous
réserva dans son laboratoire d'Embryologie.

A Monsieur le Professeur Agrégé DAVID

En témoignage de notre fidèle attachement.

A Monsieur le Docteur AUROUX

Chef de Travaux à la Faculté ,

Pour l'aide et les conseils prodigués dans
nos débuts au laboratoire d'Embryologie

A Madame MERCIER

Maître de Recherches au C.N.R.S.

Qui nous accorda sa confiance.

A Monsieur le Docteur BARRIER

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

Maitre de conférences agrégé.

A Madame le Docteur Solange TROISIER

Gynécologue-Accoucheur

Assistant des hôpitaux

En témoignage de notre respectueux
attachement.

I N T R O D U C T I O N

Le Lupus Erythémateux Aigu Disséminé, maladie grave, atteignant avec prédilection la femme jeune, touchant différents systèmes de l'organisme, peut se manifester sous la forme de tableaux cliniques extrêmement variés, rénaux, rhumatismaux, cardio-vasculaires, neurologiques, etc.... associés ou non à des symptômes dermatologiques. Cette maladie, mal connue il y a encore quelques années est actuellement très étudiée et son diagnostic souvent difficile à établir cliniquement a pu trouver confirmation dans les cas trompeurs, grâce aux examens de Laboratoire récemment mis au point et positifs dans la maladie lupique : présence de cellules de Hargraves, phénomène d'Haserick, tests immunologiques. Elle fut d'abord observée principalement par les dermatologues et les rhumatologues mais il arrive maintenant à l'obstétricien devant un tableau apparent de néphropathie de découvrir lors des examens biologiques ou lors de l'évolution, une maladie lupique que rien dans les antécédents ne laissait présager et qui est révélée par la grossesse.

Notre but dans ce travail est d'étudier l'influence de la grossesse sur l'évolution de la maladie lupique et réciproquement. Il s'agit de cette maladie lupique, réalisant parfois la forme classique de la maladie avec ses composantes fébrile, viscérale et cutanée ou une forme moins évidente, subaiguë, mais où les examens biologiques font la preuve de l'étiologie.

Nous rapportons ici sept observations de jeunes femmes ayant présenté une ou plusieurs grossesses et chez lesquelles la maladie lupique fut associée : dans certains cas la maladie était connue, dans d'autres, la grossesse la révéla.

Afin de situer notre travail et d'établir la fréquence de l'association , nous ferons tout d'abord un bref rappel historique des publications sur lupus érythémateux et grossesse. Nous décrirons ensuite les signes cliniques de la maladie, qui nous le verrons, peuvent être les plus divers et ne permettent pas d'affirmer le diagnostic, ce dernier faisant appel à des signes biologiques spécifiques.

Nous exposerons alors les sept observations recueillies, en y adjoignant quelques commentaires.

C'est à la lumière de ces observations et des publications dont nous avons pris connaissance que nous étudierons ensuite l'influence de la grossesse sur le lupus et inversement.

Enfin, nous tenterons d'établir une conduite à tenir devant cette association en précisant l'attitude thérapeutique actuelle.

HISTORIQUE

Le lupus érythémateux disséminé suscite actuellement un grand intérêt en raison de sa relative fréquence depuis qu'on sait mieux le reconnaître, de ses aspects cliniques multiples et des recherches immunologiques qui s'y rattachent. Plusieurs cas de maladie lupique associée à la grossesse ont été rapportés : ainsi certains d'entre eux concernent des lupus érythémateux discoïdes chroniques, nous en parlerons peu, d'autres concernent des lupus d'évolution subaiguë ou aiguë, ceux-ci nous intéressent surtout.

STANDER en 1950, rapporte 2 cas de lupus discoïde associé à la grossesse. La même année, CRAWFORD et LEEPER en 1950 décrivent 3 cas de lupus érythémateux dont 2 avaient une forme chronique discoïde.

En 1952, ELLIS et BERESTON rapportent 3 cas qu'ils ont observés personnellement et analysent 100 cas de maladie lupique dont 56 lupus érythémateux aigus, d'après des questionnaires envoyés à un grand nombre de dermatologues américains. En 1952 également, DONALDSON rapporte 8 cas de lupus érythémateux associé à la grossesse avec 1 mort maternelle et trouve 15 autres cas dans la littérature.

En 1962, avec DE ALVAREZ , il étudie encore 191 grossesses chez 134 malades lupiques.

En 1952, DE COSTA et ABALMANN ont étudié les effets de la corticothérapie administrée pendant la grossesse.

En 1954, BRIDGE et FOLEY observent la présence de cellules LE chez l'enfant né de mère lupique. Ce phénomène fit aussi l'objet de publications de BERLYNE, SHORT et VICKERS en 1957 (2 cas), de MIJER et OLSEN en 1958. Dans le même ordre d'idées, en 1960, SEIP rapporte le cas d'un lupus érythémateux chez la mère avec manifestations sanguines identiques chez son nouveau-né.

Les années suivantes les publications se succèdent : THIERS en 1952 (1 cas) CREYX, LENG-LEVY, DAVID-CHAUSSE et SERRES en 1954 (2 cas), DEGOS, DELORT et LABET en 1954 (1 cas), TURNER, LEVINE et ROTHMANN en 1955 (2 cas), KAMMERLING et TURNER en 1954 (2 cas), FRIEDMANN et RUTHERFORD en 1956 (42 grossesses chez 29 malades), BOYD, STODDARD et PIERCE en 1957, REZENDE, BELFORT DE AGUIA CAMARSKI et MERCADANTE en 1958 (1 cas).

En 1958 également, MURRAY ajoute 3 autres cas aux publications précédentes et fait la revue de la littérature déjà consacrée à ce sujet.

En 1962, GARSENSTEIN, POLLAK et KARK étudient 33 grossesses chez 21 lupiques.

En 1963 DUVERNE, VOLLE et DEMILLY rapportent 2 autres cas, suivis par DZIUBINSKI, WINKELMANN et WILSON (35 observations), NAPIORKOWSKA (3 cas) en 1964.

Antérieurement en 1963 MUND, SIMSON et ROTHFIELD étudient 111 grossesses chez 43 femmes lupiques.

En 1965, nous retrouvons les publications de VITSE, SILBERBERG et NGUYEN PUH THANH (1 cas), HANSON et GHOSH (1 cas), HARTMANN, RIBON, DELLESTABLE et DESCHAMPS (3 cas) .

En 1964 puis en 1965, SIGUIER, GODEAU, LEVY, BINET et RUEFF consacrent deux études à ce sujet, illustrées par 11 observations de lupus systémiques biologiquement confirmés. Il faut noter le grand intérêt de cette publication faisant état de sujets chez lesquels le lupus ne peut être discuté, puisque la présence de cellules LE fut affirmée chez les 11 malades totalisant 12 grossesses. Plus récemment, les auteurs lyonnais DUMONT et VAGNON rapportèrent 5 observations de lupus érythémateux associé à la grossesse (1967). Ces 5 cas de lupus étaient également indiscutables, tous confirmés par le laboratoire.

RAPPEL CLINIQUE DE LA MALADIE

Cette maladie qui peut prendre le masque d'atteintes viscérales diverses, rénale, articulaire, cardio-vasculaire, séreuse, hématologique, neuro-psychiatrique, associées ou non à des manifestations dermatologiques, évolue suivant un mode aigu ou subaigu voire chronique. Souvent l'évolution se fait par poussées séparées par des périodes où la maladie est plus ou moins quiescente. Ce lupus érythémateux disséminé doit-il être nosologiquement séparé du lupus discoïde chronique, maladie théoriquement bénigne ? Nous ne le pensons pas en raison des formes de passage indiscutables observées par de nombreux auteurs. A titre d'exemple citons les cas suivants :

CRAWFORD et LEEPER en 1950 signalèrent deux cas où la maladie passa du stade discoïde chronique à la forme aiguë à l'occasion de la grossesse ; l'une de ces malades avait eu antérieurement deux grossesses normales pendant lesquelles on ne nota aucune modification des lésions cutanées. A la 38e semaine de la grossesse, un lupus aigu disséminé survint après une exposition au soleil. A son arrivée à l'hôpital, elle présentait une pyélite dont elle mourut le lendemain de l'accouchement. La deuxième malade était une primipare porteuse d'un lupus chronique discoïde depuis 11 ans qui devint aigu à la 5e semaine de la grossesse. Elle accoucha d'un enfant mort-né à la 34e semaine et mourut 6 ans après la grossesse.

DONALDSON en 1952 rapporta le cas d'une femme porteuse d'un lupus chronique discoïde depuis 21 ans. Deux grossesses antérieures avaient été normales. A la 20e semaine de la 3e grossesse, elle devint gravement malade avec atteinte de l'état général, souffle cardiaque et albuminurie. A la 24e semaine, elle avorta spontanément et mourut 6 semaines après cet avortement. L'autopsie révéla une endocardite verruqueuse mitrale.

En raison de ces formes de passage observées de longue date, il se trouve de plus en plus de partisans d'une conception unique du lupus avec des modes d'expression différents : discoïde chronique, subaigu, aigu.

Notre série de 7 observations concerne des malades atteintes de la forme aiguë de lupus , mais nous n'avons pas voulu éliminer de notre étude les statistiques publiées dans la littérature concernant les maladies lupiques discoïdes chroniques ou subaiguës en raison des possibilités de passage d'une forme à l'autre.

Le lupus érythémateux disséminé aigu survient le plus souvent chez une femme jeune. En effet, cette prédominance féminine est très caractéristique de la maladie : SIGUIER, GODEAU et BERTHAUX sur 100 lupiques ont rencontré 6 cas masculins, HAMBURGER, SLAMA et CROSNIER sur 28 cas de néphropathie lupique n'ont rencontré qu'un seul cas masculin . Un travail plus récent de MADDOCK aux Etats-Unis portant sur 320 malades conclut à une fréquence féminine 5,5 fois plus importante que la fréquence masculine. Il est intéressant de remarquer aussi que c'est une maladie du sujet jeune.

On l'observe rarement avant 10 ans et après 50 ans. Il est assez étonnant dès lors que cette maladie de la femme jeune, entre 20 et 30 ans , donc en période d'activité génitale n'ait pas fait l'objet de publications plus nombreuses dans ses associations avec la grossesse et primitivement la question s'était posée selon laquelle le lupus serait cause de stérilité.

En fait, le lupus est une maladie relativement peu fréquente en Europe et ainsi les cas publiés sont assez sporadiques. Par contre les auteurs américains ont étudié des séries plus importantes par la méthode des questionnaires adressés aux médecins, ce qui leur a permis des études statistiques de la maladie, portant sur des dizaines, voire des centaines de cas.

Le L.E.A.D. (lupus érythémateux aigu disséminé) dans sa forme typique d'expression pluriviscérale se présente comme une maladie générale d'allure sévère que dominant trois signes évocateurs : l'altération de l'état général, l'érythème facial, les douleurs articulaire. L'altération de l'état général constante, s'accompagne de fièvre d'intensité variable, souvent anarchique, d'amaigrissement, d'asthénie importante.

Les signes cutanés réalisent typiquement l'érythème facial "en ailes

de papillon", à cheval sur la racine du nez, allant jusqu'aux pommettes, couvrant les joues, les tempes, les paupières, s'accompagnant d'oedème. Dans les formes graves, l'érythème se complète par une éruption sur les membres supérieurs, inférieurs et sur le tronc. Mais il est des cas où l'éruption faciale manque : il faut alors rechercher des éléments cutanés à la face palmaire des mains, aux coudes, au cuir chevelu. On peut aussi rencontrer des éruptions plus discrètes faisant penser à une lucite, à une éruption allergique .

Les signes articulaires sont pratiquement constants, soit arthralgies

dépourvues de signes objectifs ou véritables arthrites inflammatoires, migratrices s'accompagnant de myalgies.

Les manifestations articulaires, très fréquentes peuvent résumer

au début la symptomatologie et il n'est pas rare de retrouver dans les antécédents de nos jeunes malades des épisodes arthralgiques. A la phase aiguë de la maladie, il s'agit généralement d'une polyarthrite inflammatoire évoquant la maladie de Bouillaud. Elle évolue par poussées et au début de la maladie, des rémissions complètes peuvent s'observer entre elles.

A ces signes généraux s'ajoutent des signes de diffusion à un ou

plusieurs organes.

L'Atteinte rénale se manifeste par une glomérulo-néphrite avec

syndrome néphrotique. Elle peut être révélatrice de la maladie, elle peut être isolée ou associée à une hypertension artérielle et chez une jeune femme enceinte, on discutera ce diagnostic d'avec celui d'une néphropathie gravidique. La néphropathie lupique évolue vers l'insuffisance rénale, risque majeur, principale cause de la mortalité dans la maladie lupique.

Les manifestations cardio-vasculaires sont présentes dans 50 % des cas

environ : la péricardite lupique est rarement primitive, le plus souvent, elle fait partie d'un tableau clinique plus riche au cours de la maladie lupique ainsi que la myocardite et l'endocardite.

Les manifestations pleuro-pulmonaires se rencontrent surtout dans les formes polyviscérales de la grande maladie lupique classique. L'atteinte pleurale va du frottement pleural aux épanchements unilatéraux ou bilatéraux. L'atteinte pulmonaire se traduit radiologiquement par des images micronodulaires ou par des images plus volumineuses, opacités de condensation ou d'atélectasie (SIGUIER et GODEAU).

Les manifestations neuro-psychiques sont surtout représentées par l'épilepsie localisée ou généralisée, les troubles psychiques à type d'états confusionnels, phobies, délires, états dépressifs ou maniaques. Ces troubles psychiques ont été observés le plus souvent en phase terminale de la maladie.

Les manifestations hématologiques peuvent être banales : anémie et leucopénie modérées, adénopathies, ou plus sévères ; anémie hémolytique avec autoanticorps, purpura thrombocytopénique, pancytopénie, hémorragies avec anticoagulant dans le sang circulant.

Les manifestations digestives en dehors des douleurs abdominales, diarrhées, oesophagite, consistent surtout en l'hépatite lupofide évoluant vers la cirrhose en quelques années.

Les formes cliniques de la maladie sont extrêmement nombreuses, un seul système peut être atteint ou plusieurs à la fois. La maladie peut évoluer vers la mort en une ou plusieurs poussées séparées par des rémissions. L'atteinte d'un organe peut dominer l'ensemble du tableau clinique et le diagnostic peut rester longtemps hésitant en l'absence de signes dermatologiques.

Les signes biologiques lèveront les doutes :

La vitesse de sédimentation . toujours très accélérée.

L'hémogramme qui va montrer une anémie avec leucopénie.

La réaction de Bordet-Wassermann peut être positive alors que le test de Nelson est négatif.

L'électrophorèse et les réactions de floculation montrent une hyper-gamma-globulinémie, parfois l'hyper-alpha-globulinémie.

Surtout la cellule de Hargraves sera soigneusement recherchée d'abord dans le sang circulant mais aussi dans la moelle osseuse. Elle a l'aspect d'un grand leucocyte contenant une inclusion cytoplasmique qui occupe la majorité de la cellule. Cette inclusion est constituée par des noyaux provenant d'autres leucocytes et phagocytés par un polynucléaire neutrophile sain dont le propre noyau est repoussé à la périphérie.

La cellule de Hargraves peut être obtenue in vitro en mettant en présence des leucocytes normaux et du sérum de malade. Cette activité du sérum est liée à une gamma-globuline 7 S, appelée facteur de Hazerick qui agit contre les noyaux et qui est un anticorps antinucléaire. Il existe dans le lupus d'autres anticorps actifs vis à vis du noyau et de ses constituants. Ils peuvent être mis en évidence par immunofluorescence, ne sont pas absolument spécifiques du lupus érythémateux mais s'observent dans des affections assez nombreuses comportant un désordre immunologique. Par contre, les anticorps anti ADN qu'on a pu mettre en évidence par des moyens immuno-chimiques sont pratiquement spécifiques du lupus érythémateux disséminé .

La cellule de Hargraves s'observe essentiellement dans la maladie lupique en activité, mais aussi pendant les rémissions de la maladie. Cependant, on peut aussi la rencontrer dans d'autres affections et des recherches de cellules de Hargraves effectuées chez 4349 malades en 8 ans au Centre Viggo-Petersen (Service du Pr. De SEZE) ont montré les proportions suivantes (d'après M.F. KAHN Centre de Rhumatologie Viggo-Petersen) :

(voir tableau -ciaprès)

Diagnostic	Nombre de cas étudiés	Cellules de Hargraves	
		N positif	%
Lupus érythémateux disséminé	53	46	87
Polyarthrites rhumatoïdes	1.208	74	6,1
Sclérodermies	30	2	6,6
Divers	3.058	3**	0,1
** ces 3 cas concernent une hépatite lupoïde, une spondylarthrite ankylosante, un néoplasme colique avec métastases hépatiques.			

La valeur de la cellule de Hargraves n'est donc pas absolue : les auteurs sont d'accord pour admettre qu'elle est présente dans 75 à 85 % des maladies lupiques et sa présence n'est pas du tout parallèle aux poussées de la maladie et on la retrouve dans d'autres affections.

Cependant, elle doit être recherchée dès qu'il y a suspicion de lupus.

ETIOLOGIE - PATHOGENIE

Le lupus érythémateux disséminé laisse encore la porte ouverte aux discussions concernant sa pathogénie . En raison des manifestations pathologiques polymorphes cette maladie s'inscrit dans le cadre défini par KIEMPERER, les collagénoses.

La pathogénie de la maladie lupique fait appel à diverses données histochimiques bien codifiées que nous allons envisager brièvement. L'étude histologique permet tout d'abord de constater l'existence d'une nécrose fibrinoïde et d'altérations comparables à celles du tissu conjonctif que l'on rencontre dans des maladies telles que le rhumatisme articulaire aigu, la polyarthrite chronique évolutive ou la sclérodermie.

C'est en 1948 que HARGRAVES découvrait la cellule qui devait porter son nom et qui reste attachée à la définition de la maladie. Il s'agit d'un grand leucocyte contenant une énorme inclusion cytoplasmique qui occupe la majorité de la cellule ; cette inclusion est constituée par les débris de noyaux altérés ; on la retrouve dans la moelle osseuse ou le sang. Si on met en présence des leucocytes normaux et du sérum de malade on obtient in vitro la cellule de Hargraves : cela est dû à une gamma -globuline 7S appelé facteur de Hazerick.

Le facteur LE est en fait un anticorps anti-noyau que l'on met en évidence en immunofluorescence. Mais ce sérum lupique ne possède pas la seule activité antinucléaire ; il réagit aussi avec les constituants du cytoplasme cellulaire puisque l'on constate des réactions comme un Bordet Wassermann positif.

En définitive, il semble donc exister chez le lupique une perturbation importante du système immunitaire. Comment cette perturbation devient-elle pathogène pour l'organisme ?

Il n'existe pas d'explication certaine à l'heure actuelle, une hypothèse a été proposée : il s'agirait d'un trouble du métabolisme de la tyrosine donnant naissance à un corps toxique, l'acide 2-5 dihydroxyphénylpyruvique (D.H.P.P.A.) mis en évidence dans les urines de lupique par NISHIMURA et GRUPPER.

Ce trouble immunologique ou métabolique serait pour certains dû à un facteur inconnu qui pourrait être génétique. Si l'on n'a pas mis en évidence de gène responsable, Certaines études ont apporté des faits troublants qui laissent penser qu'il existe une prédisposition familiale. Ainsi VASEY a réuni les observations de 35 familles totalisant 79 cas de lupus érythémateux disséminés ; GRUPPER fit les mêmes constatations. POLLAK, STEGEL, de BRUNJES ont montré que dans les familles de lupiques il existait fréquemment une hypergammaglobulinémie.

Cliniquement, on retrouve souvent dans la fratrie des malades des cas de polyarthrites rhumatoïde ou de sclérodermie, et l'on sait les frontières imprécises qui séparent ces maladies.

On sait par ailleurs que l'on trouve transitoirement des cellules LE dans le sang des nouveaux-nés de mère lupique : ceci disparaît rapidement et il s'agit donc d'un facteur transmis par voie placentaire. Il serait intéressant de voir si par la suite ces descendants présentent quelques manifestations d'une collagénose, ce qui signifierait la transmission en fait d'un gène responsable.

Quoi qu'il en soit, on constate que la maladie atteint surtout la femme, 90 % des cas environ, et qu'elle est révélée ou déclenchée bien souvent par des facteurs aussi différents qu'une grossesse, une exposition au soleil ou un geste thérapeutique tel que l'administration de pénicilline, des sulfamides, des sels d'or, des bismuth ou autres.

N O S O B S E R V A T I O N S

OBS. N° I -

Mme JU... est une primipare de 25 ans hospitalisée au cours du deuxième trimestre de sa grossesse pour un syndrome évoquant une néphropathie gravidique.

Jusqu'à cet âge, cette femme s'était bien portée mais voilà 3 ans elle avait présenté une crise de polyarthrite fébrile étiquetée rhumatisme articulaire aigu, avec atteinte des articulations des membres supérieurs et inférieurs : ces arthralgies s'accompagnent d'une albuminurie passagère mais on ne note aucune manifestation cardiaque. Cet épisode est traité par les salicylés et du cortancyl et les signes régressent.

Une seconde crise semblable se déroule dix mois avant le début de la grossesse.

Ce sont là les seuls antécédents notables de la maladie.

Le début de la grossesse n'est marquée par aucun trouble mais au 4e mois apparaît une protéinurie importante : 5-6 g par litre, accompagnée d'oedèmes des membres inférieurs mais sans élévation des chiffres tensionnels. Dans les semaines qui suivent, cette protéinurie se maintient associée bientôt à un taux d'urée qui s'élève progressivement. C'est une ascension brutale à 14/10 de la tension artérielle, jusque-là basse, qui fait décider l'hospitalisation par le médecin traitant.

La malade entre le 27 janvier 1966 au terme de 7 mois et demi dans le Service du Professeur MORIN à la Maternité de l'Hôpital Lariboisière, l'accouchement étant prévu pour le 10 mars 1966.

A l'entrée dans le service, l'examen montre :

- sur le plan obstétrical pur :

une hauteur utérine à 27

un dos à droite, une tête en bas

un col court fermé, les bruits du coeur sont perçus.

- sur le plan général :

une température à 37°7

dés oedèmes qui remontent jusqu'à la partie supérieure des

cuisse, un abdomen infiltré, un visage bouffi, des paupières

gonflées. La TA est à 14/10, l'auscultation cardio-pulmonaire

ne montre aucune anomalie, mais l'analyse d'urines révèle la présence d'albumine.

- les examens complémentaires pratiqués montrent :

glycémie : 0,75 g/l

urée : 0,90 g/l

calcémie : 92 mg/l

uricémie : 105 mg/l

ionogramme sanguin :

Cl : 3,70 g/l, Na : 3 g/l; K : 200 mg/l ; réserve alcaline : 49 volumes

Hématocrite : 31 %

Protides plasmatiques : 50 g/l

Quant aux urines, elles sont rares, aux environs de 250 cm³ et on y trouve : 5 g/l d'albumine, ionogramme : 0,60 g/l Cl , 0,70 Na g/l, 1,15 g/l de K . Hématies - leucocytes -minute : 4.200 GB/minute, 900 GR/minute.

L'examen du fond d'oeil est normal.

Dès son entrée, la malade est mise à l'eau lactosée tandis que l'on prescrit du Largactil en suppositoires matin et soir. Malgré le régime sans sel

strict, le poids reste stationnaire, l'oligurie demeure, les oedèmes persistent : il ne s'agit donc pas d'une néphropathie purement gravidique. Le 5^e jour de son hospitalisation, on note des lésions cutanées du visage peu caractéristiques, aspect couperosé. On évoque la possibilité d'une collagénose et en raison de l'aggravation de l'oligurie, la malade est transférée dans le service de Néphrologie du Pr. RICHET à l'Hôpital Tenon.

Le diagnostic de L.E.A.D. est porté en raison des antécédents de polyarthrite fébrile, de néphropathie gravidique précoce (4^e mois) et des lésions cutanées : il est confirmé par la présence de cellules LE et d'anticorps anti-DNA.

L'évolution dans les jours suivants va présenter 3 phases :

- l'une du 1^{er} au 5 février va faire poser l'indication de césarienne en raison de l'élévation progressive de la TA surtout du chiffre de la minima. L'enfant est vivant, pesant 1700 g, il est hospitalisé dans le service du Pr. TURPIN car il présente des signes biologiques et cliniques du lupus érythémateux qui d'ailleurs ne seront que transitoires.

- Au décours de la césarienne, l'amélioration espérée n'a pas lieu et l'insuffisance rénale s'aggrave.

- A partir du 18 février , la 3^e phase est caractérisée par des manifestations diverses :

crises convulsives sans signes électriques en foyer vraisemblablement liées à la maladie lupique elle-même. Elles sont facilement contrôlées par le chloral et l'hémineurine

Aggravation de l'insuffisance rénale nécessitant plusieurs fois la dialyse péritonéale.

L'apparition d'hémorragies digestives dues vraisemblablement aux corticoïdes mis en route pour lutter contre la maladie causale.

Des troubles respiratoires imposant une trachéotomie et une ventilation artificielle.

Le 8 mars , le décès a lieu dans un tableau de collapsus irréversible et de crises convulsives.

A l'autopsie on constate :

Macroscopiquement :

- Un purpura disséminé sur la paroi abdominale et les bras.
- Cavité abdominale : liquide citrin qu'on ne peut attribuer à une ascite étant donnée la notion de dialyse péritonéale.
- L'estomac est le siège de 3 volumineux ulcères sur la petite courbure au voisinage du pylore.
- L'intestin grêle, le colon, la rate, le foie et le pancréas ne présentent pas d'anomalie .
- Les organes uro-génitaux : les reins sont gros 260 g à D et 310 g à G. A l'ablation de la capsule, suinte une lame de liquide. La graisse péritonéale est oedémateuse. La surface des 2 reins est très pâle avec un piqueté hémorragique , à l'ouverture corticale très pâle. Les uretères ainsi que les artères et veines rénales sont normaux ; la vessie présente des taches purpuriques dues aux traumatismes de la sonde ; les trompes sont normales, l'ovaire gauche paraît nécrotique. L'utérus est détruit au niveau de la cicatrice de la césarienne.
- Au niveau du thorax , épanchement pleural gauche de moyenne abondance ; les poumons sont le siège d'inondation hémorragique, sans foyer infectieux
le coeur : épanchement péricardique, 200 cm³ , liquide citrin. Les parois et les valvules sont normales.
- L'encéphale est le siège d'un oedème cérébral.

Histologiquement :

- Foie : quelques signes de souffrance cellulaire.
- Rate : parois artériolaires épaissies par une prolifération cellulaire concentrique.
- Surrénales : perte partielle de la charge lipidique des spongiocytes.

- pancréas : RAS ; aucune lésion artérielle n'est visible.
- Coeur : endocarde et myocarde normaux.
- Peau : nombreuses plages hémorragiques dermiques et hypodermiques
- Poumons : alvéolite oedémateuse et hémorragique.
- Estomac : dans la région pylorique, la muqueuse, musculaire muqueuse

et sous-muqueuse sont détruites par plusieurs vastes ulcérations. En outre on constate des lésions artérielles caractéristiques, retrouvées à distance des lésions ulcéreuses, à type de vascularite nécrosante.

- Organes génitaux : rien de particulier.

- Les reins : au niveau de la corticale : le parenchyme rénal est profondément modifié : tous les glomérules sont altérés. Il existe une prolifération cellulaire intense avec synéchies interfloculo-capsulaire et formation de très nombreux croissants épithéliaux. Les membranes basales sont doublées par des dépôts endo-membraneux , de très nombreux foyers de nécrose fibrinoïde détruisant une partie du floculus. Le tissu interstitiel est le siège d'une sclérose diffuse contenant des amas de cellules inflammatoires lymphoplasmocytaires, surtout périvasculaires. Les altérations tubulaires sont bien visibles : lumières dilatées contenant quelques cylindres hyalins (le plus souvent optiquement vides) , l'épithélium est aplati et dédifférencié. Enfin quelques groupes cellulaires sont le siège d'une dégénérescence granuleuse. Au niveau de la médullaire : congestion vasculaire s'accompagnant de plusieurs foyers hémorragiques interstitiels. Les tubes collecteurs contiennent quelques cylindres dont certains formés par des hématies. Les lumières artériolaires juxta-glomérulaires sont souvent punctiformes. Les cellules endothéliales sont turgescentes et la paroi épaissie par des cellules concentriques.

En conclusions , ces lésions rénales sont typiquement celles décrites dans le lupus érythémateux disséminé.

OBS. N° 2 :

Mme HU... est une jeune primipare de 25 ans qui entre dans le service en début de travail le 31 mai 1964. Elle est au terme de 6 mois et l'examen montre une dilatation de 2 cm, des contractions régulières, des bruits du coeur foetal bons.

L'examen général décèle une albuminurie , des oedèmes et une TA à 17/8. Déjà pendant la grossesse, vers le 2e mois, la malade avait présenté de l'albuminurie et des poussées tensionnelles : la malade n'était pas suivie dans le service.

Une perfusion de Largactil est posée, ce qui ramène la TA aux environs de 14/8 mais le travail se poursuit et dans les heures qui suivent, la malade accouche prématurément d'une fille vivante criant après désobstruction et oxygénothérapie : elle pèse 920 g , est hypotonique, respire irrégulièrement et décèdera quelques jours plus tard.

Dans les suites de couches, l'albuminurie persiste et la TA se maintient autour de 14/8, 15/8 ; la malade est par ailleurs subfébrile. On pratique divers examens qui montrent :

- Hémogramme : GR 2.800.000 ; GB 12.400 dont 79 % de polynucléophiles, 18 % de lymphocytes , 1 % monocytes , 3, 2 % d'éosinophiles.

- Vitesse de sédimentation : 1ere heure : 103, 2e heure : 140, 24e heure : 160.

- Fer sérique : 50 gammas, glycémie : 0,95 g/l, urée : 1,10 g/l

L'hémogramme reste sans changement malgré transfusions et l'albuminurie croit , 2,5 g le lendemain de l'accouchement, elle atteint 5 g le 5e jour tandis qu'une oligurie (500 cc) persiste. La malade est alors transférée dans le service de Néphrologie du Pr. RICHET à l'hôpital Tenon. Les investigations entreprises alors permettent de porter le diagnostic de lupus érythémateux disséminés avec un grand nombre de cellules LE. A noter que cette malade prend régulièrement de la Nivaquine en raison d'une prophylaxie antipaludéenne systématiquement observée.

Par ailleurs on relevait dans ses antécédents une crise polyarthralgique survenue en 1962 sans fièvre ni signes inflammatoires, première manifestation sans doute de la maladie lupique. La ponction-biopsie rénale confirma l'intensité des dégâts rénaux.

Durant le mois de juin, la malade fut soumise au régime désodé et à la corticothérapie : la fièvre disparut, mais les oedèmes et une hypertension à 19/10 persistaient. Par ailleurs, l'hypoprotéïnémie demeurait, expliquée par la fuite urinaire qui atteignait 15 g/l ; l'urée sanguine se maintenait à 1,60 g/l et la clearance de la créatinine était à 18 ml.

Brusquement, le 4 juillet alors que l'état précaire de la malade n'inspirait pas d'inquiétudes immédiates, elle présente des crises comitiales, puis 3 arrêts cardiaques, dont le dernier fut fatal.

L'autopsie devait permettre de faire les constatations suivantes :

Compte rendu macroscopique :

Thorax : Petite lame de pleurésie à gauche, limitée atteignant le lobe inférieur, le reste du poumon gauche est très oedémateux.
Le poumon droit est oedémateux dans son ensemble, et très congestif.
Le coeur n'a pas été disséqué (confié au service du Dr FACQUET)
 Il n'y a pas d'épaississement du péricarde, ni de péricardite liquidienne.

Abdomen : Abondant liquide d'ascite citrin. Les anses intestinales et l'estomac sont dilatés. L'estomac renferme du sang et des aliments mélangés. La muqueuse renferme des taches purpuriques.
Le mésentère est normal, l'intestin aussi.
Le pancréas est pâle, et renferme quelques stries hémorragiques.
La rate est augmentée de volume (200 g) extrêmement friable et molle. à la coupe, où elle a un aspect sombre et diliquescent.
Le foie est de volume à peine augmenté (1 kg 400). On note quelques taches jaunâtres de petite taille alternant avec des zones de coloration normale.

Les reins sont gros (200 et 210 g). La décapsulation est très facile. La surface a un aspect tendu, bizarre, parsemé de petites stries hémorragiques. A la coupe : le cortex est jaunâtre, avec des inégalités de colorations et il existe de nombreuses stries hémorragiques. On ne voit pas de trace de la biopsie, sauf sous forme peut être d'un point microscopique à droite.

Les uretères, les vaisseaux rénaux, les surrénales, ne comportent pas d'anomalies macroscopiques.

Le cerveau a été prélevé (Laboratoire du Docteur NICK) envoyé au Dr. LAPRESLE.

Compte rendu histologique !

Peau : Epiderme et derme normaux. Pas de lésions vasculaires.

Fragment de valvule mitrale : endocarde normal, myocarde normal.

Rate : La pulpe splénique n'est pas altérée de façon significative, compte tenu d'une très importante congestion des sinus. En revanche la plupart des artérioles renferment des dépôts fibrinoïdes et sont entourées de couches concentriques de collagène réalisant l'aspect typique dit "en bulbe, d'oignon" qu'il est habituel de rencontrer dans les lupus.

Surrénales : Les deux surrénales ont un aspect sensiblement identiques. Il existe une importante congestion vasculaire. Dans la zone fasciculée on est frappé par l'importance des vacuoles lipidiques .

Estomac : Il existe de très importantes lésions post-mortem. Cependant la muqueuse gastrique ne semble pas le siège de lésions significatives.

Pancréas : Le tissu pancréatique est normal. En revanche , on note d'énormes lésions artériolaires. Toutes les parois artériolaires sont boursouflées, envahies par une nécrose fibrinoïde, avec disparition totale de leur structure normale. Les artères moyennes sont normales. L'atteinte concerne électivement les très petites artérioles.

Muscle strié : pas d'anomalies particulières.

Poumon : congestion passive et oedème discret.

Foie : Il existe une congestion passive généralisée. Dans les espaces portes un certain nombre d'artérioles renferment de volumineux dépôts fibrinoïdes.

Rein : Les deux reins ont un aspect sensiblement identique. Les lésions sont uniquement localisées à la corticale des reins. D'emblée on est frappé par le fait que tous les glomérules sont touchés, mais qu'il existe un grand polymorphisme lésionnel. Quelques glomérules sont hyalinisés, mais il semble s'agir d'une atteinte jeune, car la sclérose renferme encore des cellules et le plus souvent le floculus est presque entièrement entouré d'un croissant fibreux. Dans la plupart des glomérules il existe une prolifération cellulaire endo et exocapillaire avec formation de croissants plus ou moins complets. En outre il est impossible de distinguer le contour des basales glomérulaires, car il existe de très importants foyers de nécrose, ou de sclérose dans la plupart des floculus, avec une disparition de l'architecture normale. On retrouve quelques anses en Wire-Loop caractéristiques.

Dans les foyers de nécrose, on note de nombreux noyaux détruits, et quelques corps hématoxyliques de Gross.

Le tissu interstitiel est le siège d'une sclérose jeune, peu importante renfermant de nombreuses cellules inflammatoires.

Les moyennes et grosses artères sont normales, quant aux artérioles elles sont inégalement lésées, quelques unes sont normales, d'autres renferment des foyers de fibrinoïde dont l'importance reste généralement modérée.

Les tubes sont peu altérés, cependant si on ne note pas de cylindre ni d'atrophie épithéliale, on peut voir que de très nombreux tubes renferment des gouttelettes hyalines.

Conclusion : glomérulonéphrite lupique.

OBS. N° 3 :

Mme BO... est une femme de 30 ans, serveuse, qui entre dans le service du Pr. MORIN au cours du 8e mois d'une grossesse le 2 mars 1962 pour fébricule, algies diverses, plus accentuées au niveau du membre inférieur gauche ; il n'existe aucun antécédent particulier en dehors de 4 fausses couches spontanées curetées.

Par l'interrogatoire on apprend que la grossesse a été émaillée d'accidents depuis son début fin juin 61 : durant les trois premiers mois elle a présenté une anorexie tenace entraînant un amaigrissement de 8 kg. La mise au repos permet une reprise de poids les mois suivants.

En janvier 1962, la malade est hospitalisée pour : asthénie , fièvre à 39°, douleur au niveau du mollet et du creux poplité gauche, anxiété.

En 24 heures, le tableau de phlébite ne fait aucun doute et la malade est mise sous traitement anticoagulant; les signes s'amendent et la malade sort. Elle est de nouveau hospitalisée en février pour des douleurs crurales gauches; on pense alors à des séquelles de phlébite et la malade est mise au traitement double, phénylbutazone et héparine.

Mais les symptômes persistent après la sortie de la malade et elle revient dans le service le 2 mars 62, L'examen révèle :

- une malade pâle et fatiguée,
- la température : 38°-38°5 avec un pouls à 120
- des douleurs articulaires diffuses
- un oedème du membre inférieur gauche.

L'examen général ne découvre rien de particulier tant sur le plan cardio-vasculaire que neurologique ; le foie est de volume normal, la rate non perçue : la gorge est normale.

Le syndrome arthralgique soulève l'hypothèse d'un rhumatisme articulaire aigu que ne confirment pas les examens de laboratoire puisque :

- la fibrinémie est à 5,70 p. mille
- le taux d'antistreptolysines est normal , 200 U/ml.

Par contre, il exuste une VS très accélérée : 65 à la 1ère heure, 110 à la 2e heure et l'hémogramme traduit une anémie (moins de 3 millions de globules rouges) et une leucopénie à 4000 sans formule inversée.

D'autre part, on note : une cuti positive, un cliché pulmonaire normal, un E.C.G. normal en dehors d'une tachycardie.

Le traitement ne comporte plus que de l'aspirine, arrêt de la phénylbutazone : la température baisse et l'état général d'améliore.

Les examens de laboratoire pratiqués quelques jours plus tard révèlent une VS à 95-110; hémogramme : 2.700.000 GR, 4.000 GB.

L'examen découvre maintenant une éruption généralisée, d'abord au niveau du visage, sur les pommettes et sur le front , maculo-papuleuse, en ailes de papillon, donnant un aspect tuméfié au visage. Les maculo-papules s'effacent à la pression, sont mal limitées, réalisant des placards, la bouche est le siège d'une stomatite fendillant les lèvres. La langue est fendillée, rôtie ; les muqueuses jugales, les gencives, le palais sont le siège de pétéchies, de petites hémorragies. Au cou, il existe des taches purpuriques disséminées nombreuses. Le thorax et les flancs sont parsemés de macules roses pâles, légèrement saillantes ; on retrouve le même aspect au niveau des membres tant supérieurs qu'inférieurs.

L'accouchement prématuré survient alors le 14 mars sans rien de particulier à signaler : l'enfant , un garçon vivant pèse 2720 g.

Le lendemain, la température est à nouveau élevée : 40°, et l'état général est très atteint tandis que l'on note l'apparition d'éléments purpuriques sur le visage et sur le cou.

Le surlendemain , la malade est transférée dans un service de médecine : l'état général est très mauvais, la température à 39°5 et l'examen montre :

- une tachycardie à 160, une TA à 9/6, un foie augmenté de volume,
- une splénomégalie, un léger subictère . La malade se plaint de douleurs diffuses touchant les membres supérieurs et inférieurs, plus nettes aux niveaux des articulations. La mobilisation est douloureuse mais non limitée.
- Les champs pulmonaires sont normaux, pas d'adénopathies.

Les examens biologiques montrent alors :

- protides : 75 g /l avec rapport S/G : 1,85
- tests de floculation : Mac Lagan UM : 44, Kunkel Zn UM: 72
- cholestérol total : 1,90 g/l avec rapport E/T : 0,66
- bilirubinémie : 8,5 mg/l
- urée sanguine : 0,60 g/l.
- glycémie : 1,10 g/l

L'étude de la coagulation est normale.

Les urines contiennent de l'albumine, des sels et des pigments biliaires, mais pas de germe.

Les diagnostics alors évoqués étaient :

- infection : septicémie, Osler
- hémopathie
- lupus érythémateux.

L'hémoculture revient négative : la malade est alors mise au traitement antibiotique auquel on adjoint un digitalique.

L'évolution s'aggrave néanmoins, la malade est en état de tufos, la tachycardie persiste et on note un rythme à 3 temps avec fuite diastolique. L'éruption prend un aspect de plus en plus purpurique.

La numération-formule montre une anémie à 3.400.000 tandis que une leucocytose apparaît atteignant 10.000 GB . Un ictère se précise tandis que l'azotémie atteint 1,50 g/l. A la thérapeutique précédente on a adjoint de la cortisone.

Mais l'issue est fatale le 19 mars, le lendemain, on a les résultats d'un prélèvement sanguin adressé à l'hôpital St Louis : présence d'anticorps anti-DNA confirmant le diagnostic de lupus érythémateux disséminé.

L'autopsie pratiquée a montré au niveau du bloc coeur-poumons :

- un discret épanchement péricardique inférieur à 150 cm³ , une hypertrophie ventriculaire gauche franche, le coeur pesant 480 g. Les cavités droites sont normales, au plus peut-on noter une discrète dilatation du ventricule droit.

- La voie artérielle pulmonaire est normale.
- Par contre, sur les artérioles distales, on trouve de multiples thrombi responsables d'infarctus pulmonaires limités.
- Les veines pulmonaires sont normales.
- L'oreillette gauche est notablement dilatée ; elle est flasque à paroi musculaire atrophique, mais d'endocarde normal. La raison de cette dilatation est une sténose mitrale modérément serrée, admettant aisément l'index, sténose calcifiée présentant au niveau de la commissure externe une masse de la grosseur d'une cerise à large base d'implantation chevauchant petite et grande valves, mais d'extrémité oblongue qui s'engage dans l'orifice mitral et vient spolier une surface déjà diminuée. L'appareil sous-valvulaire est peu modifié. Quant au ventricule gauche, il est le siège d'une hypertrophie musculaire de type concentrique réduisant considérablement la chambre de remplissage. Cette hypertrophie n'est pas entièrement expliquée par une pathologie orificielle aortique mixte, Il existe en effet une sténose modérée due à la symphyse des valves postérieures et droites. La valve gauche s'effondre facilement et permet de penser que la surface orificielle reste convenable. Par contre, l'absence de coaptation de ces valves fait envisager une fuite diastolique importante authentifiée par l'existence d'une lésion, située à la partie supérieure du septum à l'aplomb des valves aortiques.

Les coronaires sont strictement normales.

En conclusion :

- sténose mitrale compte tenu de l'engagement de la masse dans l'orifice,
- sténose aortique discrète avec grosse fuite diastolique,
- La nature et l'importance de l'hypertrophie musculaire devraient faire envisager un facteur surajouté différent de la pathologie orificielle.

OBS. N° 4 :

Mme TH..., âgée de 32 ans, est enceinte pour la 3e fois lorsqu'on la voit dans le service en mai 1964. Ses deux grossesses précédentes se sont déroulées, la première normalement, en 1957, la seconde abouti à un accouchement prématuré, à 6 mois. Elle est adressée par le Pr. LAMOTTE qui la traite pour un lupus érythémateux disséminé.

La découverte de cette maladie fut faite à la suite de nombreux épisodes dont voici le résumé.

En 1954, donc 10 ans auparavant, la femme est hospitalisée à l'hôpital Cochin, dans le service du Dr. BESANCON pour :

- épisode fébrile avec signes d'otite et d'angine
- syndrome polyarthralgique,
- péricardite
- épanchement pleural
- quelques signes urinaires transitoires.

Son traitement comprenant cortisone ; salicylate et pénicilline, les signes s'amendent et la malade sort , considérée comme guérie. A noter qu'il était apparu une éruption fugace que l'on avait attribuée à une administration passagère de Tifomycine.

Entre 1954 et 1958, la femme se porte bien, c'est d'ailleurs dans cette période qu'elle mène à terme une grossesse.

En 1958, nouvelle hospitalisation pour syndrome polyarthralgique fébrile : on évoque le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu, la malade sort avec un traitement cortisonique. Lors de ce séjour, on constate une petite éruption que l'on attribue encore aux antibiotiques employés, pénicilline, terramycine.

La malade prend régulièrement du cortancyl jusqu'en septembre 60 où elle interrompt toute prise médicamenteuse en raison de l'existence d'une grossesse.

En mars 1961, elle accouche prématurément à 7 mois, l'enfant meurt ; il n'existait pas de syndrome rénal durant la grossesse. La femme reprend alors du cortancyl en raison des arthralgies qu'elle ressent de temps à autre.

En juin 1961, nouvelle hospitalisation pour : fièvre, frissons, arthralgies, tableau d'allure septicémique, mais les hémocultures sont toutes négatives, on ne retrouve jamais de streptocoque hémolytique dans la gorge. Elle présente bientôt une éruption du visage, des éléments maculeux apparaissant aussi au niveau de la paume des mains.

L'électrophorèse sanguine montre alors une forte élévation des alpha 2 et gamma-globulines, et le 6 juillet 1961, le diagnostic de lupus érythémateux disséminé est porté par la découverte des cellules de Hargraves. Sous traitement cortisonique, l'état général s'améliore seuls persistent à l'auscultation un éclat de B2 et un léger souffle systolique. La malade sort le 29 juillet 1961 avec une thérapeutique cortisonique.

Jusqu'en mai 63 : rémission, puis en mai, la femme est hospitalisée d'urgence à l'hôpital Laennec pour thrombose du carrefour aortique. On pratique une désobstruction, et une thérapeutique anticoagulante continue est appliquée 2 comprimés de Pindione par jour.

Dans les mois qui suivent, la malade présente des oedèmes des membres inférieurs et l'on constate un syndrome ischémique du membre inférieur droit, avec claudication intermittente mais aussi une albuminurie à 6 g/l. Elle est alors hospitalisée en octobre 63 dans le service du Pr. LAMOTTE où l'on confirme la présence de cellules LE en grande quantité, avec thrombose vasculaire et syndrome néphrotique. On prescrit le Plaquénil et la malade sort le 30 novembre 1963.

En janvier 64, la malade est hospitalisée pour un bilan, notamment afin de pratiquer une biopsie rénale. L'état clinique est apparemment bon mais il existe des oedèmes des membres inférieurs et une albuminurie; la T.A. est normale, 12/7. La biopsie rénale crée une surprise : néphropathie interstitielle, suspicion de réticulose répond le Dr. LEGRAIN. L'urographie est normale. Il existe à cette époque des cellules LE en faible quantité.

On suspend le traitement par Plaquénil, tandis qu'on poursuit les anticoagulants (Pindione 2 cl/2 par jour) et que l'on commence du chloraminophène 3 c/jour. Par ailleurs, régime hyperprotidique et désodé, Ce traitement est continué jusqu'à fin avril 1964.

A cette date; la malade nous est adressée en raison de la survenue d'une grossesse : les dernières règles sont du 15 janvier 64.

A l'examen, il existe une grossesse de 3 mois. Des dosages hormonaux pratiqués révèlent une insuffisance oestrogéno-lutéinique sévère. Quant au bilan rénal, il est subnormal, les clearances ne sont pas modifiées, seules existent une albuminurie à 5 g/l et les hématies-minute à 50.000, la sérinémie étant à 21 g/l.

Sur le plan thérapeutique, on arrête la prise du chloraminophène, le Pindione est poursuivi, maintenant un taux de prothrombine à 50 %, l'insuffisance oestrogéno-lutéinique est combattue par ovocycline 10, lutocycline 50 2 fois et distilbène 5, 4 fois/jour.

La grossesse semble évoluer normalement cliniquement, mais les dosages évoquent toujours une déficience placentaire : le traitement substitutif est poursuivi, distilbène 25 mg/jour et Progestérone retard 250/4 jours.

Le 16 juillet, à l'examen :

- grossesse de 5 mois $\frac{1}{2}$, utérus souple, HU : 2I, MA+, BDC+, col long fermé,
- la tension est normale, seule persiste l'albuminurie.

Le 30 juillet 64, la malade est admise dans le service du Professeur WORMS pour douleurs abdominales vives, diarrhée profuse avec présence de sang, TA très élevée à 20 pour la maxima.

L'examen obstétrical montre une grossesse de 6 mois, pas de travail, un utérus sensible au niveau du fond; on pose une perfusion de sérum glucosé isotonique avec Largactil. Le lendemain, l'état est sensiblement le même.

Dans la nuit du 1er au 2 août, le travail débute, il n'existe plus de bruits du coeur et la malade accouche par forceps d'un enfant mort masculin, pesant 580 g.

Dans les suites, la malade souffre toujours de vives douleurs particulièrement lombaire droite, le culot urinaire montre de nombreux colibacilles, mais le 3 août, un syndrome occlusif très net existe et l'on intervient:

Dès l'ouverture, on constate des lésions très étendues, intestin sphacélique depuis la 2e anse jéjunale jusqu'à la moitié du colon ascendant, il s'agit d'un infarctus mésentérique, l'artériotomie découvrant de nombreux caillots; toute la partie sphacélée est réséquée.

Dans les suites, l'état est très mauvais, le 7 août, on pratique une trachéotomie, mais la malade décède peu après.

A l'autopsie: on a constaté une atteinte bilatérale rénale essentiellement glomérulaire avec présence de dépôts protéiques qui correspondent effectivement à ce qui est décrit au cours du lupus érythémateux subaigu. Ces lésions rénales assez étendues sont associées à de nombreux foyers de sclérose myocardique très vraisemblablement d'origine vasculaire; il existe en outre un oedème pulmonaire diffus, intense associé à la présence de dépôts protéiques; les autres conservent par contre une morphologie sensiblement normale sans vascularite aiguë évolutive ni infiltration protéique anormale vasculaire ou interstitielle.

oOo

OBS. N° 5 :

Mme VER..., âgée de 23 ans, fut suivie en maternité en 1961 à l'occasion d'une grossesse évoluant sur un terrain de lupus érythémateux disséminé. Ce dernier fut découvert en 1957 à l'occasion de manifestations cutanées typiques: éruption de la face, bien marquée, en ailes de papillon, associées à des manifestations

viscérales telles qu'un syndrome néphrotique léger. L'étude des antécédents ne révélait rien de particulier, si ce n'est un situs inversus complet.

En 1957, les troubles avaient succédé à une période d'asthénie et d'amaigrissement durant laquelle étaient apparues des adénopathies disséminées. Lors de cet épisode lupique, la malade fut hospitalisée à l'Hôpital St Louis dans le service du Pr. MERKLEN : durant son séjour, elle présenta une hémorragie sous-arachnoïdienne, avec en outre oedème bilatéral au fond d'oeil.

Traitée par ACTH et Nivaquine, la malade sortait quelque temps plus tard.

C'est peu de temps après que la malade débute une première grossesse. Au 4e mois, de cette grossesse, faisant suite à un épisode grippal, il apparaît un syndrome néphrotique avec oedème important, albuminurie importante; la TA est subnormal, la femme est alors traitée par triamcinolone.

Un accouchement prématuré survient en février 58, au terme de 6 mois $\frac{1}{2}$ l'enfant pesait 1 kg et meurt 24 heures plus tard : l'hypothèse d'un infarctus placentaire localisé est soulevée.

Par la suite, la VS est normale, l'albuminurie réduite à 0,20 g/l et la malade se porte apparemment bien durant les années 59 et début 60 où tout traitement est arrêté.

En Juillet 1960 commence une deuxième grossesse : au cours du 6e mois apparaît un syndrome néphrotique très marqué avec :

- oedème des membres inférieurs très volumineux
- une prise de poids de 17 kg en un court laps de temps
- une oligurie marquée
- une albuminurie importante,
- une hyperazotémie, supérieure à 1 g
- mais pas d'hypertension artérielle.
- au fond d'oeil : oedème rétinien modéré, veines peu dilatées, artères grêles et brillantes.

Les examens pratiqués alors montrent encore :

- une électrophorèse des protides sanguins perturbée : protides totaux 3I g/l, albumine 17,4 %, globulines : alpha 1 : 12,8 %, alpha 2 24 % bêta : 24 %, gamma : 21,8 %, rapport A/G = 0,21
- les lipides totaux : 13,75 g/l
- cholestérol ; 4 g
- l'hémogramme révèle une anémie à 2.580.000, une leucopénie à 4.200 avec une formule sensiblement normale.
- la VS : 41-74
- et surtout, on décèle la présence de cellules de Hargraves authentifiant la maladie.

La malade est mise sous traitement antibiotique et cortisonique avec diurétique intermittent; le syndrome persiste, peu amélioré, aggravé bientôt par une phlébite du membre inférieur gauche et des ulcérations sur la face interne des deux cuisses et de la région vulvaire.

Le 16 février 61, la malade est transférée de l'hôpital Saint Louis à la Maternité de Lariboisière pour déclencher un accouchement prématuré.

Le 20 février 61 : césarienne stérilisatrice à terme de 7 mois 1/4. L'enfant meurt 24 heures plus tard, l'autopsie ne révélant rien de particulier si ce n'est des poumons immatures.

Sous traitement antibiotique et cortisonique les suites opératoires sont bonnes et l'état de la malade s'améliore, les ulcérations cicatrisent et le 8 mars 61, la malade est confiée au Service du Dr. WORMS pour bilan de la maladie lupique.

Cliniquement, le bilan est normal.

Biologiquement on trouve :

- albuminurie : 2,20 g/l, urée : 0,30 g/l, glycémie : 0,90 g/l,
- lipides totaux 28 g/l; protides totaux : 59 g/l, sérine 3I, globuline 28,
- rapport S/G 1,10, PSP : 15' : 5 %, 70' : 30 %.

On ne décèle ni corps biréfringents, ni cellules de Hargraves.

La VS d'abord à 30-62 baisse à 17-38 tandis que le cortancyl est remplacé par un traitement continu de Plaquenil (3 par jour).

L'évolution par la suite est satisfaisante puisque l'état s'améliore, le poids redevient normal, mais la VS est peu modifiée. De temps à autre apparaît une légère albuminurie.

En février 1963, on assiste à une nouvelle poussée à l'occasion d'un épisode grippal, la malade présente : une éruption de la face, typique, en aile de papillon, faite d'éléments papuleux séparés par des intervalles de peau saine ; des éléments semblables existent dans la cavité buccale. L'examen clinique ne découvre rien par ailleurs, notamment pas d'oedèmes.

Biologiquement on note : VS : 48-78, cellules LE anticorps anti-DNA faibles à l'immunofluorescence, existence d'un Coombs direct faible, et d'une substance gamma-globuline fixée sur les leucocytes et les plaquettes comme on le voit dans le LEAD.

La malade est alors traitée par Nivaquine et Cortancyl, ce dernier diminué progressivement.

En décembre 63, un nouveau bilan est pratiqué : VS : 7-12, protides totaux : 60 g/l, lipides totaux : 6,60 g/l, urée : 0,25 g/l, hémogramme : 4.060.000 GR, 4.000 GB. Electrophorèse sanguine : albumine : 54 %, globulines alpha 1 : 3,5 %, alpha 2 : 13,5 %, Beta : 14 %, gamma : 15 %. Il n'existe pas d'albuminurie, le Van Slyke est sensiblement normal.

On pratique de nouveaux bilans en 64, en 65 et 66 qui s'avèrent normaux : en novembre 66, la VS : 1-6 et on trouve des anticorps anti DNA très faibles comme lors des rémissions apparemment complètes.

Les derniers bilans en 67 confirment cette rémission.

OBS. N° 6 :

Madame CAM... est une jeune femme de 30 ans que nous suivons depuis plusieurs années.

Elle nous fut adressée par le service du Pr. De SEZE en juin 1965 pour un bilan gynécologique.

On venait de découvrir chez elle un LED à la suite d'une phlébite du membre inférieur G survenue lors d'une FC spontanée de 2 mois.

Au décours de la maladie, une éruption était apparue et le bilan biologique entrepris avait révélé le LED :

- hypergammaglobulinémie : 35 %
- leucopénie : 4.500
- VS très accélérée
- présence de cellules L.E.

L'examen clinique montrait une splénomégalie et surtout à l'auscultation cardiaque des bruits sourds, l'E.C.G. révélant des signes de péricardite comme il en existe dans le LED. La fonction rénale était normale.

Le bilan gynécologique s'imposait car la maladie s'étant manifestée à la suite d'une grossesse, mais surtout il s'agissait là de la 3e FC spontanée en un an.

L'étude des antécédents gynécologique montrait en effet :

- une puberté normale à l'âge de 13 ans
- un cycle régulier 28 j/4 jours.
- et après une stérilité volontaire de 4 ans, la succession de trois fausses couches spontanées en moins d'un an :
 - la première de 2 mois $\frac{1}{2}$, non curetée en aout 64
 - la seconde de 1 mois $\frac{1}{2}$ en fin 64
 - la troisième de 2 mois en mai 65, curetée, qui fut suivie de la phlébite.

On ne notait pas d'autres antécédents chez la malade ; chez les ascendants, on relevait un terrain rhumatisant chez la mère qui avait mené quatre grossesses à terme et présenté deux fausses couches.

L'examen gynécologique ne révèle rien de particulier , le bilan hormonal est satisfaisant. L'hystéroggraphie pratiquée met en évidence un isthme peu contractile, mais les accidents sont trop précoces.

Cette malade est suivie régulièrement dans le service du Pr. de SEZE traitée par Plaquenil son état est satisfaisant.

Nous la revoyons le 19.1.66 , en raison d'une aménorrhée, Les dernières règles étaient du 18 novembre 65 : l'examen clinique fait évoquer une grossesse débutante, que confirme une réaction biologique.

Les antécédents médicaux et surtout obstétricaux font entreprendre un bilan hormonal qui s'avère très déficient :

- I30 de phénol stéroïdes
- 6,5 mg prégnandiol
- 4 mg I7-Céto.

pour une grossesse de près de 2 mois cliniquement.

On supplée à l'insuffisance globale hormonale par lutocycline, ovocycline et distilbène , par ailleurs la malade reçoit cortancyl et anti-paludéens de synthèse.

En février, on trouve un utérus de 2 mm $\frac{1}{2}$, les dosages sont toujours très bas, le traitement est poursuivi, Une recherche des cellules LE revient faiblement positive.

Le 2.3.66 :

- grossesse de trois mois cliniquement
- TA = 10 $\frac{1}{2}$ - 7 $\frac{1}{2}$
- poids = 63 kg
- Pas d'oedème, ni d'albuminurie
- LE ⊖

Le 27.4.66 :

Développement utérin très inférieur à l'âge de la grossesse , le fond n'atteint pas l'ombilic alors que d'après les DR, cela fait 4 mois 2/3.

Les mouvements actifs sont perçus.

Pas d'oedème, ni d'albuminurie, le poids est de 67 kg 5.

Les dosages pratiqués alors sont meilleurs sauf pour le taux de folli - culine qui est bas : 1705 χ .

Le 11.5.66 :

- χ de développement inférieur à l'âge présumé

- poids = 69 kg

- TA = 11/7

- Traces d'albumine

C'est à la fin de ce mois que la malade constate la disparition des MA.

Le 8.6.66 : on note un

- un utérus de 4 mois à peine

- pas de bruits du coeur.

- le HLP = 0 %

Une semaine plus tard la malade expulse un foetus de 4 mois environ, macéré.

L'étude anatomo-pathologique du foetus est sans intérêt étant donné la macération ; le placenta est d'aspect sénescant, avec de très nombreux foyers de collapsus avec sclérose et nécrose des villosités, traduisant des infarctus anciens organisés, mais là encore la rétention assez longue après l'arrêt de la grossesse enlève de la valeur aux aspects observés.

L'état général de la malade reste bon et sous traitement comprenant 10 mg de cortancyl et 3 comprimés de Plaquenil , il n'existe pas de signes patents de la maladie lupique.

En Octobre 66, la recherche des cellules LE est négative mais il existe des anticorps anti DNA , la fonction rénale est normale ; le cortancyl est diminué à 5 mg.

En Octobre 66, la recherche des cellules LE est négative, mais il existe des anticorps anti DNA, la fonction rénale est normale; le cortancyl est diminué à 5mg.

Nous revoyons la malade, début mars 67 à l'occasion d'une nouvelle grossesse : les DR sont du 10 janvier 67. Sur le plan maladie lupique, stabilisation actuelle , le traitement est de 5 mg cortancyl et 3c plaquenil.

Sur le plan obstétrical, l'examen clinique note une grossesse normale : les dosages hormonaux sont satisfaisants, mais on relève un PHP ! 0% , signe que l'on trouve souvent lors d'avortements à répétition. On institue alors le traitement suivant : une injection de Diammaglobuline 10, suivie de 3 injection de 3, puis d'histaglobine.

Le 5 avril on note une grossesse de trois mois normale; les dosages hormonaux sont en rapport, et le PHP est maintenant de 25 % ; on fait une nouvelle série de Diammaglobuline 3 suivie d'histaglobine.

Le mois suivant la grossesse continue d'évoluer normalement, les dosages sont toujours satisfaisants.

En juin , grossesse de cinq mois normale, le bilan biologique de la maladie lupique est entièrement négatif, pour la première fois. La prise de poids de la malade est raisonnable, il n'existe ni oedème, ni albumine, la TA est normale. C'est à la fin du mois de juin que la malade présente un épisode inquiétant : des signes pulmonaires font craindre une manifestation lupique, la malade tousse et crache, il existe une opacité hilare D et de la base.

Le traitement général est augmenté , on y associe des antibiotiques ; l'amélioration est heureusement rapide et le diagnostic de pneumopathie virale semble pouvoir être porté.

Les mois suivants tout se déroule sans incident : on fait pratiquer des injections d'histaglobine de façon intercurrente tandis que le cortancyl est maintenu à 15 mg/jour associé à 3c plaquenil. Un examen cardio-vasculaire révèle qu'il ne reste plus de traces de la péricardite ancienne.

Le 20 septembre 67, au terme de 8 mois, la malade entre dans le service pour rupture prématurée de la Pde : à l'examen on trouve :

- HU : 3I
- présentation céphalique mobile et haute
- dos à droite
- col court, fermé
- écoulement de liquide clair
- Bdc (+)

Le lendemain, pas de modifications : étant donné les antécédents, le caractère très précieux de cette grossesse, on décide d'intervenir par césarienne. Cette dernière, sans histoire, permet l'extraction d'un garçon vivant pesant 3.380 g

Les suites sont tout à fait normales. Sur le plan lupique, on note : des anticorps antinucléaires en immunofluorescence positifs à 1/1 on en retrouve dans le sang du cordon.

L'enfant reprend son poids de naissance dans les délais, les anticorps disparaissent chez lui : il n'a été noté aucune malformation, et l'on n'a pas administré d'ACTH.

Deux mois plus tard la malade et l'enfant se portent bien.

Pour la mère on note : absence de DNA, présence de ANF (+) à 1/10 le Plaquenil est maintenu, le cortancyl est diminué à 7,5 mg.

Elle est revue le 12 février 68 dans le service du Pr de SEZE pour syndrome pulmonaire : l'image décelée en cours de la grossesse au niveau de la base D et du lobe est réapparue ; s'agit-il d'une manifestation lupique ?

Divers examens sont en cours actuellement :

- LE négative
- ANT + 1/10
- ADN + 1/1

OBS. N° 7 :

Mme CAR... Hyguette. Cette femme de 36 ans, IIIe geste , est adressée dans le service le 15/5/65 au terme de 8 semaines pour grossesse pathologique : état général déficient et signes de néphropathie, albuminurie à 2,80 g/l, azotémie à 0,65 g/l, constante d'Ambard 0,12 , nombreuses hépaties au culot urinaire, avec hypertension artérielle à 15-10.

Elle est admise 15/5/65, l'examen obstétrical révèle un utérus bien développé, en rapport avec l'âge présumé de la grossesse, les dernières règles étant du 10 mars 65.

L'interrogatoire permet d'apprendre que, dès le début, la grossesse a été troublée par :

- une altération profonde de l'état général avec asthénie, amaigrissement (3 kg en un mois) en partie lié à des vomissements fréquents.
- une éruption de la face au niveau du nez, des pommettes, des oreilles, très prurigineuse.
- plus récemment des arthralgies diffuses.

L'étude des antécédents ne décèle rien chez les ascendants, chez la femme elle-même on note un ictère à l'âge de 12 ans, et sur le plan gynécologique une puberté normale, des cycles réguliers, deux grossesses normales en 52 et en 56.

L'examen à l'entrée met en évidence :

- un mauvais état général, une asthénie très marquée, la température à 38°.
- une éruption d'aspect purpurique au niveau du nez , des pommettes et des oreilles. On retrouve deux éléments identiques sous-unguénaux au niveau de l'annulaire gauche.
- sur le plan cardio-pulmonaire aucune anomalie, la TA est toutefois à 16-8.

- Il n'existe pas d'oedèmes, les fosses lombaires sont souples, le foie est de volume normal , la région splénique est par contre sensible mais on ne note pas de splénomégalie. On ne trouve pas d'adénopathies périphériques enfin les urines, quoique très foncées ont un volume normal.

L'examen obstétrical permet de constater le développement utérin normal correspondant à l'âge de la grossesse.

Un bilan biologique montrait ensuite :

- NFS : 2.210.000 GR
 - 2.600 GB dont 64 % de poly et 26 % de lympho avec
 - hématocrite : 23 %
- les plaquettes : 84.000/mm³
- glycémie : 0,85 g/l
- protides : 61 g/l
- urée : 0,90 g/l
- ionogramme sanguin : Cl : 105 meq
 - Na : 135 meq
 - K : 3,2 meq
 - RA : 42 volumes

La malade est alors transférée dans le service du Pr. BOUVRAIN, le tableau constitué par l'association de signes cutanés et articulaires, d'une atteinte profonde de l'état général et de signes biologiques tels qu'anémie et insuffisance rénale, faisant suspecter un lupus érythémateux disséminé aigu.

Le bilan biologique alors pratiqué apporte de nouveaux éléments en faveur du diagnostic :

- VS : 40 à la 1^{ère} heure
 - 90 à la 2^e heure
- une électrophorèse sanguine perturbée : protides totaux : 58 g/l
 - dont 30 g d'albumine
 - les globulines : chute des β
 - augmentation des γ
 - α = normale
- lipides totaux : 8,40 g/l
- urée sanguine : 0,85 g/l
- volume urinaire/24 h = 200 cc avec urée urinaire 8 g
 - albumine 2 g

Dans le culot on trouve en grand nombre :

- hématies
- cylindres granuleux
- leucocytes altérés

et le H.L.M. = 795.500 H

442.900 L

Le fond d'oeil est normal.

Le diagnostic se trouve bientôt confirmé par la présence de cellules L.E. et ADN (+++). La malade est alors confiée au service du Dr. SIGUIER à la Pitié.

Une corticothérapie est instituée : 40 mg à partir du 26 mai, puis 50 quelques jours plus tard, 60 et 80 mg à partir du 10 juin.

Sous l'influence de ce traitement l'érythème facial s'estompait et les arthralgies disparaissaient. Par contre, le syndrome rénal poursuivait son évolution, la protéinurie oscillant entre 2 et 10 g/l. Vers le 12 juin le syndrome de rétention liquidienne s'accroissait et était marquée par une prise de poids de 5 kg, nécessitant un traitement par aldactone sous l'influence duquel était obtenue une crise urinaire de 3 l/jour avec retour du poids aux chiffres antérieurs. Par ailleurs 4 transfusions sanguines étaient pratiquées en raison d'une anémie hypochrome marquée.

Devant cette atteinte rénale sévère, l'interruption de la grossesse est décidée : elle est pratiquée par voie haute le 21.6.65.

L'évolution après l'avortement provoqué fut troublée par deux incidents :

- un zona du territoire L5 qui posait le problème de l'arrêt de la corticothérapie : elle fut continuée néanmoins et l'évolution du zona fut favorable.

- une thrombose veineuse du membre inférieur droit survenue le 6/7 ,
jugulée par le traitement anticoagulant.

Quant au syndrome néphrotique, il s'améliore progressivement : le cortancyl fut diminué progressivement de 80 à 60 mg/j puis à 40 mg et le 31/7 la malade ne recevait plus que 30 mg/jour. Pendant ce temps l'urée sanguine baissait, 0,43 g/l le 26 juillet, la protéinurie étant de 1,05 g/l. Par contre persistait une importante hématurie macroscopique à 270.000, la leucocyturie étant à 260.000. Les protides sanguins étaient de 59 g/l , 35 g d'albumine pour 24 g de globuline. Les oedèmes fondirent et l'aldactone d'abord arrêté le 8 juillet, puis repris quelques jours plus tard pendant 8 jours, put être arrêté définitivement le 21 juillet, le poids se stabilisant alors à son chiffre normal de 58 kg.

Le 17 aout la malade quittait le service pour Vittel.

Le bilan pratiqué là-bas en septembre montrait :

- albuminurie variant entre 1 g et 1,50 g
- protidémie : 61 g/l
- Lipidémie : 8,80 g/l.

La valeur fonctionnelle du rein était tout à fait normale :

- clearance de la créatinine 100 ml
- clearance de l'urée 50 ml
- PSP : 36 % à 15 mm
76 % à 70 mm

La malade fut revue en février 66 pour une poussée clinique de son lupus : signes cutanés et articulaires. Elle avait abandonné tout traitement. Il n'existait pas alors de parallèle biologique puisque :

- LE ⊖
- VS : 15 39
- protéinurie de 24 h = 0,90 g
- clearance uréique : 84 %

- PSP : 70 %
- HLH : 11.000 hématies - 100.000 leucocytes
- pas de syndrome néphrotique : électrophorèse normale
lipidémie : 4,50 g/l

Les signes articulaires disparaissent sous traitement de cortancyl à 30 mg/jour, les signes cutanés restant plus rebelles.

L'évolution ultérieure fut marquée par plusieurs poussées cutanées discrètes, l'une plus importante en fin 67 ; des poussées articulaires apparurent chaque fois que la malade diminuait sa dose de cortancyl au-dessous de 20 mg/jour. Mais on ne relevait ni poussée fébrile, ni oedèmes, ni manifestations patentes d'atteinte cardiaque, pulmonaire ou neurologique.

Sur le plan biologique la vitesse de sédimentation ne s'est jamais normalisée et la protéinurie, quoique faible, fut constante ; un bilan pratiqué le 9 octobre 67 montrait :

- VS : 21 à la 1ère heure
30 à la 2e heure
- LE : négatif
- HLM = 30.000 hématies
5.000 leucocytes

Le 30 janvier 1968, la malade est à nouveau hospitalisée pour une poussée cutanée récente et une douleur apparue dans le flanc gauche.

Le bilan alors pratiqué montre :

- N.F.S. : 4.380.000 GR
2.900 GB
- V.S. : 36
67
- Urée : 0,30 ; cléarence 37,25
- HLM : 15.400 hématies
19.800 leucocytes

- P.S.P. : 10 % I
20 % II
- Lipides totaux : 7,10 g/l
- protides totaux : 60,50 g/l dont 48 % albumine et
les globulines : 27 % γ
 - 3 % α 1
 - 10,5% α 2
 - 11 % β

La recherche des cellules LE est alors positive. Il existe par ailleurs de nombreux germes dans le culot urinaire ; l'urographie intra-veineuse pratiquée par la suite était normale. Un traitement par chloraminophène (3c/jour) et purinéthol ($\frac{1}{2}$ c/jour) est alors entrepris sous surveillance de la formule sanguine.

En février, la malade présentait une poussée fébrile avec céphalée intense, sans autre signe associé, qui disparut en quelques jours.

COMMENTAIRES SUR NOS OBSERVATIONS

- Fréquence
- Age
- Antécédents
- Diagnostic
- Evolution

oOo

Après l'étude de ces observations, plusieurs réflexions s'imposent. Il est tout d'abord regrettable de ne disposer que d'un nombre restreint de cas ce qui ne permet pas de tirer des conclusions générales.

La fréquence :

Mais un chiffre peu élevé traduit peut-être une fréquence rare de l'association ?

Nos observations ont été recueillies durant la période de 1961 à 1966 à la Maternité de l'hôpital Lariboisière : on relève durant ce temps 14.000 accouchements environ, ce qui donne la proportion de 1 grossesse chez une lupique pour 2.000 grossesses. Il faut d'ailleurs savoir qu'une maternité hospitalière accueille plus volontiers les grossesses pathologiques, ce qui peut entraîner une erreur d'appréciation.

Dans la littérature on relève la fréquence établie par FRIEDMAN et RUTHERFORD qui est de 1/1660 ; VAGNON dans une thèse de 1967 donne le chiffre de 1/1500. Nous donnons donc ici un chiffre légèrement inférieur à ceux rencontrés habituellement.

Plus intéressante peut être à noter est la fréquence des grossesses chez les lupiques. C'est ainsi que DZIUBINSKI trouve 48 grossesses chez 479 lupiques, ce qui fait approximativement une grossesse pour dix lupiques.

SIGUIER rapporte 12 grossesses survenues chez 11 lupiques, ce qui fait un rapport dix fois supérieur au précédent.

Nos sept malades ont présenté 20 grossesses, soit près de trois grossesses pour une lupique. La statistique de DONALDSON donne près de 2 grossesses pour une

lupique ; il en est de même dans l'étude de MUND.

Ainsi, la lupique présente un taux de grossesse peu inférieur à celui rencontré dans une population saine. Mais il faut noter que si les femmes sont multigestes elles sont plus rarement multipares : si on considère le nombre de grossesses menées à terme avec enfants vivants, il en reste 6 sur les 20 cités plus haut. La parité d'une lupique diffère donc très nettement de celle d'une femme saine.

L'âge :

Nos observations intéressent des femmes jeunes, l'âge variant entre 20 et 30 ans, et la moyenne se situant à 25 ans. Ce sont là les chiffres donnés par la littérature en général. Cela ne surprend pas puisque c'est là la période éminemment favorable à la survenue d'une grossesse chez une femme. Mais il est peut être important de remarquer qu'au delà de 30 ans , l'association ne se rencontre presque plus ; n'est-ce pas là le signe d'une évolution ultérieure fâcheuse ou celui d'une attitude préventive déterminée ?

Les antécédents :

Les antécédents de nos malades sont importants à considérer car ils vont nous permettre de distinguer les cas où la maladie lupique était connue de ceux où la grossesse en permit , ou plutôt en imposa , la découverte.

Deux cas seulement de maladie lupique étaient connus sur les 7 rapportés : il s'agit des observations 4 et 5 :

- dans la première le diagnostic avait été porté après plusieurs épisodes arthralgiques que l'on avait longtemps considérés comme des manifestations d'un rhumatisme articulaire aigu et traités comme tel.

- dans la seconde, le diagnostic fut porté lors de l'apparition des premiers symptômes qui furent évocateurs.

Pour les cinq autres observations le diagnostic fut porté au cours de la grossesse, c'est dire le rôle de l'obstétricien dans le dépistage de cette association.

Dans le cas n° 1 :

La malade est hospitalisée au cours du dernier trimestre de la grossesse pour un syndrome évoquant une néphropathie gravidique. L'interrogatoire relève l'existence de crises de polyarthrite fébrile 3 ans auparavant et 10 mois avant la grossesse. Le diagnostic sera évoqué devant l'apparition d'une éruption cutanée, et surtout l'évolution de la néphropathie ; la confirmation sera apportée par la présence de cellules L.E.

Dans le cas n° 2 :

La malade est hospitalisée pour des signes d'accouchement prématuré avec notion d'hypertension récente et d'albuminurie.

Ce tableau de néphropathie persistant malgré le traitement et même après l'accouchement, diverses investigations sont entreprises qui permettent de porter le diagnostic. Là encore l'interrogatoire décelait une crise polyarthralgique deux ans auparavant.

Dans le cas n° 3 :

La malade est admise au 8e mois de sa grossesse pour polyalgies fébriles et phlébite du membre inférieur gauche. On découvre une anémie sévère et une éruption du visage caractéristique apparaît bientôt. L'accouchement prématuré a lieu, l'état maternel s'aggrave, le tableau rappelle celui d'une hémopathie maligne ou d'une septicémie type Osler ; la présence de cellules L.E. apporte la clé du diagnostic.

Dans le cas n° 6 :

La maladie lupique fut découverte à la suite d'une phlébite du membre inférieur gauche survenue lors d'un avortement spontané de 2 mois. Là aussi, au décours de la maladie apparaissait une éruption typique et le bilan biologique décelait la présence de cellules L.E.

Dans le cas n° 7 :

C'est une néphropathie précoce , puisque survenant à 8 semaines de grossesse, qui alerte et oriente vers le diagnostic de lupus érythémateux disséminé aigu devant l'apparition de signes cutanés évocateurs ; la présence de cellule LE affirmera le diagnostic.

Le diagnostic :

Ainsi pour 5 cas sur 7 c'est dans un service d'obstétrique que la maladie est évoquée, voire affirmée, c'est dire l'importance du diagnostic. Or celui-ci est difficile car le plus souvent les malades présentent un tableau de néphropathie que l'on a vite tendance à qualifier de gravidique. Est-il des signes qui doivent alarmer ?

Ce qui frappe tout d'abord, c'est souvent la précocité du syndrome qui doit faire écarter l'hypothèse d'une maladie purement gravidique et plutôt rechercher une lésion organique surajoutée . L'intensité du syndrome lui-même incite à rechercher une cause extra-gravidique, et l'évolution qui fait fi du traitement habituellement efficace dans les syndromes gravidiques purs est un argument supplémentaire pour entreprendre les explorations qui permettent de porter le diagnostic étiologique.

L'interrogatoire des malades, nous l'avons vu dans ces observations, peut apporter des éléments valables en révélant bien souvent dans les antécédents des crises de polyarthralgies répétées restées bien souvent sans étiquette précise.

Bien plus, ce dernier met parfois en évidence un épisode récent survenu peu avant la grossesse. Il va sans dire que cela aide à rechercher une cause organique mais ne la précise pas.

Dans nos cas, l'apparition de l'éruption typique "en aile de papillon" fut l'élément déterminant qui provoqua les recherches biologiques nécessaires à la découverte de la maladie.

La vitesse de sédimentation accélérée, les modifications de l'électrophorèse, l'anémie associée à une leucopénie, les réactions sérologiques en partie positives, sont autant de signes qui doivent faire pratiquer la recherche des cellules LE qui affirmera le diagnostic. Mais il arrive, même en poussée, que cette recherche s'avère négative ; plus fidèle est la recherche en immunofluorescence des anticorps anti-nucléaires que l'on décèle pratiquement toujours : ainsi SELIGMAN étudiant 4.000 sérums de malades lupiques trouve pratiquement 100 % de réactions positives, à des titres divers, que la malade soit en rémission ou en période aiguë.

Mais il faut aussi savoir que ces tests ne sont pas spécifiques et peuvent être positifs dans d'autres maladies telles que la sclérodermie (réaction positive à 80 %), la polyarthrite rhumatoïde (positive 30 %).

Actuellement sont à l'étude des tests qui seraient spécifiques : AZOMY et HESS proposent de recourir simultanément à des tests intradermiques utilisant histone, nucléoprotéine et DNA extraits du thymus de veau.

Les résultats paraissent, à ces auteurs, de grande valeur à condition de respecter scrupuleusement certains impératifs techniques. Ce triple test a été utilisé chez 258 sujets : 42 LEAD, 40 lupus discoides, 41 polyarthrites rhumatoïdes, 46 sujets normaux, plus un lot varié d'affections rhumatologiques ou non. Tous les sujets atteints de LEAD réagissaient fortement à au moins un des 3 antigènes ; une moitié des lupus chroniques avait des réactions intermédiaires ; dans les autres cas il n'y avait pratiquement aucune réaction forte. Peut-être ces tests permettront-ils de diagnostiquer avec certitude et simplicité la maladie lupique aiguë.

Car il faut insister sur l'importance des signes biologiques pour porter le diagnostic : si parfois la clinique est évocatrice, la multiplicité des symptômes peut faire que l'on n'y songe pas et chez une femme enceinte il peut paraître raisonnable de rechercher systématiquement les cellules de Hargraves et les anticorps anti-DNA, comme le suggèrent DONALDSON et ALVAREZ, lorsque l'on se trouve devant un tableau de néphropathie ou un syndrome pluri-symptomatique sans étiquette précise.

L'évolution :

Si nos observations incitaient à envisager le problème diagnostique de la maladie en milieu obstétrical elles conduisent aussi à considérer l'évolution de la maladie . Sur sept malades, quatre décédèrent brutalement au cours de la grossesse lors d'une première poussée aiguë de lupus érythémateux. La grossesse a-t-elle joué un rôle révélateur ? Bien plus, a-t-elle précipité l'évolution ? Nous inclinons à le penser et discuterons ce point de vue dans un chapitre ultérieur.

INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR LE LUPUS

- La littérature
- Nos observations
- Conclusion : la grossesse aggrave la
maladie lupique.

oOo

Nous allons maintenant envisager les conséquences de l'association
lupus érythémateux disséminé-grossesse.

Quelle est l'influence de la grossesse sur le lupus ?

Voilà une question fort débattue où, nous allons le voir, les avis sont des plus contradictoires puisque certains voient dans l'association une amélioration franche de la maladie au point qu'il serait à souhaiter que la femme présentant un lupus devienne enceinte. Pour d'autres, l'effet est tout opposé et la survenue d'une grossesse chez le malade est la source de nombreux accidents évolutifs qui peuvent être terminaux.

I - LA LITTÉRATURE

A la lumière des publications retrouvées dans la littérature, nous avons essayé de tirer quelques conclusions.

CRAWFORD et LEEPER rencontrèrent 3 cas et conclurent que la grossesse était défavorable pour les malades porteuses de LEAD. Les voici résumés :

- La Ière avait la variété chronique discoïde depuis 1 an et était enceinte pour la 5 e fois; son état s'aggrave pendant la grossesse mais moins d'un mois après l'accouchement , une réelle amélioration fut notée. Une autre porteuse d'un lupus chronique discoïde, avait eu précédemment 2 grossesses sans aggravation; 2 semaines avant le terme de sa 3e grossesse, la maladie passa au stade aigu disséminé après une exposition au soleil. Elle fut hospitalisée mais mourut 1 jour après l'accouchement.

La troisième femme avait un lupus discoïde chronique depuis 11 ans au moment de sa première grossesse. La maladie devint aiguë 1 mois plus tard sans cause évidente entraînant une hospitalisation de plusieurs semaines avec régression des signes généraux. Environ 6 semaines avant le terme, une deuxième aggravation vers la forme aiguë se produisit. Accouchement d'un enfant mort-né. 6 ans plus tard elle meurt lors d'une 3e aggravation.

ELLIS et BERESTON rapportèrent 3 cas de LEAD associé à la grossesse. Aucune de ces femme et aucun de leurs enfants ne survécut.

- Cas n° 1 : une femme de 21 ans avait une grossesse normale. Deux semaines avant l'accouchement, une forte fièvre avec arthralgies et érythème facial et cervical surviennent. TA 11/7. Pouls 120. Anémie à 2.400.000, 1800 leucocytes : 78 % lymphocytes, 6 % d'éosinophiles, 16 % de leucocytes à noyau polymorphe. Albumine dans les urines. V.S. accélérée. Pendant trois semaines, elle garde une température très élevée et on trouve un staphylocoque à l'hémoculture. Malgré transfusions de sang et pénicilline, elle meurt 5 semaines après le début de sa maladie. A l'examen de la peau on fit le diagnostic de lupus érythémateux disséminé. L'enfant mourut 2 semaines après la naissance.
- Cas n° 2 : chez une femme de 25 ans au 6e mois de sa 2e grossesse surviennent fièvre, asthénie et érythème sur le nez. Pouls à 110, TA 9,5/5. Albumine dans les urines. Hémogramme sensiblement normal. L'état s'aggrave. Accouchement prématuré à 6 mois. Elle meurt 8 semaines après le début de la maladie et 3 semaines après l'interruption de la grossesse. Le diagnostic de LEAD fut porté d'après la clinique.
- Cas n° 3 : une jeune chinoise de 21 ans examinée pour la 1ère fois en novembre 1949 avait un enfant de 3 ans vivant, en bonne santé. Une deuxième grossesse s'était terminée par une fausse couche en mai 48. En avril 49

une éruption apparut sur le visage qui rapidement se généralisa et le 2 Nov. , elle accoucha d'un prématuré qui mourut peu après la naissance de pneumonie gangréneuse. Elle-même mourut quelques jours plus tard en hyperthermie.

Par ailleurs, ces auteurs envoyèrent 280 questionnaires à des dermatologistes américains. Ils exploitèrent 100 d'entre eux afin de tirer quelques conclusions : qu'ils résumèrent sur un tableau tiré de ELLIS et DERESTON

	aigu	subaigu	chron. discoïde
Nombre de malades	56	13	31
Améliorées	17	7	15
pendant la grossesse	5		
après la grossesse	12		
Aggravées	25	3	3
Morts maternelles	14	0	0
sans changement	14	3	13

Ainsi, pour ces auteurs, la maladie s'aggrave dans 45 % des cas et dans 55 % des cas la maladie reste inchangée ou même régresse.

DONALDSON et ALVAREZ en 1962 ont pu tirer quelques conclusions en étudiant une série de 191 grossesses chez 134 malades. Le premier groupe de cette série comprend 22 sujets totalisant 49 grossesses : les renseignements furent recueillis à partir d'observations hospitalières, ou d'après les médecins de ces malades. Un 2e groupe (série du VIIIe district) comprend 112 malades totalisant 42 grossesses ; ici les renseignements furent obtenus comme dans la

TABLEAU II :EFFECT OF PREGNANCY ON LUPUS ERYTHEMATOSUS

	Series			Acute (subacute) SLE			Chrom SLE			Disco'd LE		
	Seattle	District VIII	Total	Seattle	District VIII	Total	Seattle	District VIII	Total	Seattle	District VIII	Total
No of patients	22	112	134	17	37	54	2	49	51	3	26	29
No of pregnancies	49	142	191	36	45	81	5	67	72	8	30	38
LE during pregnancy not stated	0	6	6	0	2	2	0	0	0	0	4	4
No change	15	98	113	14	26	40	0	47	47	1	25	26
Improved	31	17	48	19	7	26	5	10	15	7	0	7
Aggravated *	3	21(1)	24(1)	3	10(1*)	13(1)	0	10	10*	0	1	1
Therapeutic abortions	4	14	18	4	8	12	0	5	5	0	1	1
LE during post-pregnancy not stated	0	13	13	0	6	6	0	2	2	0	5	5
No change	5	73	78	5	13	18	0	41	41	0	19	19
Improved	3	22	25	3	11	14	0	7	7	0	4	4
Aggravated *	37(4)	20(7)	57(11)	24(4)	7(4)	31(8)	5	12(3)	17(3)	8	1	9

* Denots death

+ underevered

* does not include patient dying following therapeutic abortion.

série d'ELLIS et PERESTON à l'aide d'un questionnaire adressé à 1002 membres du Collège Américain d'Obstétrique et de Gynécologie représentant 12 états de l'Ouest et 2 provinces canadiennes.

Dans leur étude, ils distinguent 3 formes cliniques : lupus érythémateux systémique aigu, lupus érythémateux systémique chronique et lupus érythémateux discoïde.

Pendant la grossesse, le lupus demeure inchangé dans 60 % des cas environ. Dans le groupe total, il y eut 2 fois plus de malades améliorées (48) qu'aggravées pendant la grossesse. Dans le groupe des malades souffrant de lupus aigu ou subaigu, à peu près $1/3$ furent améliorées pendant la grossesse tandis que 16 % furent aggravées (13 sur 81 grossesses). Sur ces 13 grossesses, 11 furent compliquées par toxémie et insuffisance rénale. Il y eut dans ce groupe 1 mort pendant la grossesse. Dans le post-partum immédiat, 31 grossesses sur 81 furent aggravées. DONALDSON et ALVAREZ résumèrent leurs observations dans le tableau ci-contre.

Il faut remarquer que dans cette étude, DONALDSON et ALVAREZ incluent des formes chroniques ou discoïdes du lupus érythémateux. Or, SIGUIER y insiste, il ne semble pas que l'on puisse assimiler ces différentes formes dans le même cadre.

THIERS en 1952 rapporte une observation de lupus dans laquelle la grossesse eut un effet défavorable. Ainsi que l'écrit l'auteur, "ce n'est que pendant la grossesse que sont apparues les poussées évolutives menaçant directement la vie ; avant elle, la malade n'était qu'une rhumatisante, pendant son évolution se sont déclenchés des accidents redoutables". Cette malade accoucha prématurément d'un enfant mort. Pendant le post-partum, l'aggravation de son état fut très nette. Quelque temps plus tard, la malade est en meilleure santé, état général bon, souffre d'arthralgies avec température subfébrile. Voici cette observation résumée :

Observation de M. THIERS :

Jeune femme de 28 ans qu'il a l'occasion de voir lors d'un début d'une 3e grossesse. Les antécédents sont assez chargés tant du côté familial où l'on retrouve un grand-père diabétique, une grand-mère asthmatique, un oncle souffrant de lithiase rénale, que du côté personnel où l'on relève une typhoïde à 6 ans, une scarlatine à 2 ans avec complication rhumatoïde; des arthralgies se manifesteront par la suite de temps à autre. Elle présente après une puberté normale deux grossesses sans autre incident qu'une kystectomie ovarienne lors du 2e accouchement. Par la suite les crises articulaire se multiplient et c'est lors d'une de celles-là survenue à la suite d'une angine contractée au bord de la mer où elle s'est exposée au soleil, que la malade est vue au 2e mois de sa 3e grossesse.

A l'examen on note, outre une infection dentaire, des arthralgies disséminées, une éruption lupique sur la dernière phalange du doigt ainsi qu'au niveau des joues, et une gêne respiratoire avec sensation angoissante sans que l'on décèle une cause pulmonaire ou cardiaque ; par ailleurs l'état général semble peu atteint et la température est à 37°5.

L'ablation de la dent malade a lieu sous couvert d'antibiotiques et les arthralgies comme les signes cutanés s'estompent sous l'influence d'un traitement comprenant nicotinamide forte et acide para-amino-salicylique.

Au 6 e mois de la grossesse se déclenche une crise hautement fébrile alors que la malade séjournait à la campagne où elle s'était vraisemblablement exposée au soleil. Les arthralgies sont violentes, la tachycardie extrême avec hypotension et souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle et on note un frottement péricardique passager. Rapidement la femme accouche prématurément d'un enfant mort. On constate ensuite un épanchement pleural droit : après une courte période d'amélioration la malade présente une crise de collapsus dont on la sauve in extrémis par un traitement de glucoside de desoxycorticostérone. Puis survient une crise de délire aigu que contiennent des injections répétées de phényl-éthyl-malonyl-urée.

Au décours de ces accidents dramatiques l'examen montre l'existence de signes pyramidaux au membre inférieur droit, déjà décelés avant l'accouchement, l'état psychique de la malade est fortement perturbé.

Par ailleurs, il n'existe ni signes rénaux, ni signes cutanéomuqueux. Néanmoins l'état général reste grave : la mise en place d'un traitement cortisonique va entraîner une amélioration rapide, la température tombe de 40° à 37° lors d'une crise comparable à la crise pneumonique.

CREYX, LENG-LEVY, DAVID-CHAUSSE et SERRES, en 1954 rapportèrent deux observations d'évolution très différente; l'une seulement était associée à une grossesse. Après une phase transitoire d'amélioration due à la corticothérapie elle a évolué vers la mort après une reprise évolutive coïncidant avec son accouchement. Voici résumée cette observation :

" Mme L... , 27 ans entre dans le service le 9 janvier. Elle présente au cours de sa 2e grossesse un syndrome polyarticulaire aigu fébrile avec localisations cardiaques et cutanées à type de lupus, elle a été traitée par ACTH et gentisate de soude.

Au début janvier, elle se trouve très améliorée quand elle accouche prématurément à 6 mois. Depuis elle présente une hyperthermie importante.

A l'examen, c'est une malade très fatiguée, répondant mal aux questions désorientée, geignant continuellement, carphologique. Température à 39°-40°. Faciès altéré, pâle, cyanosé, macules brunâtres, non surélevées en ailes de papillon de chaque côté du nez , à la face dorsale des mains, aux orifices auditifs externes.

Coeur très rapide, tachyarythmique avec tendance à l'égénéralisation des 2 temps. Bruits assourdis. La radiographie montre une cardiomégalie. Quelques râles bronchiques diffus aux bases.

Abdomen : gros foie débordant de 2 travers de doigt, douloureux. Masse ligneuse, dure, mobile sur les plans profonds. Au T.V. gros utérus mou, non involué, basculé en arrière . Le T.V. est douloureux.

Examens complémentaires : urines : cristaux de phosphate de chaux et cristaux d'origine médicamenteuse probable. Rares cylindres granuleux. Absence de réaction leucocytaire et de germes. L.C.R. : glucose : 0,69, albumine 0,33 chlorures 7,55. Pas d'éléments à la cellule de Nageotte. Urée sanguine 0,62. Numération formule : hématies 2.250.000 leucocytes, 10.200 . Polyneutro : 90 %, Monocytes 7 %, lymphocytes 3 %. Recherche de cellule de Hargraves négative dans le sang circulant.

Traitement : pénicilline 1.000.000 U. Streptomycine 1 gr. Sérum glucosé 500 cm³. Coramine 2 ampoules. Sulfate de magnésie : 20 cm³.

Le 22 janvier 1954 nette aggravation. Température 40°2. Coma complet geignant sans cesse, hypertonie de cérébration. FODG : gros exsudats blanchâtres mal limités, disséminés dans tout le champ rétinien. Quelques boutons choroidiens. Veines dilatées noyées par endroit dans les exsudats. Abdomen pas de modification. Pas de contracture abdominale. Ex. neurologique : réflexes vifs. Clonus du pied et de la rotule. Contractures des membres par crises. B abinski bilatéral.

Le 23 janvier , décès dans la soirée.

Contrairement à l'observation précédente, DÉGOS, DELORT et LABET en 1954 rapportent un cas de lupus aigu qui ne fut pas aggravé par la grossesse.

Ici la recherche de cellules LE fut négative malgré un tableau typique de lupus. On peut se demander cependant si la grossesse n'a pas joué un rôle favorisant des manifestations aiguës constatées pour la première fois pendant les premiers mois .

On note également dans ce cas une recrudescence des symptômes dans le post-partum. Bien que la mère ait survécu et qu'elle ait accouché d'un enfant vivant normal nous n'oserons soutenir que la grossesse ait eu un effet favorable sur la maladie car la première hospitalisation de cette malade a coïncidé avec le début de la grossesse.

En 1955, TURNER, LEVINE et ROTHMANN rapportèrent deux cas d'évolution très différente.

- Cas n° 1 : une femme de 21 ans, traitée pour lupus subaigu depuis 1951 est examinée en mars 1953. Elle a été hospitalisée trois fois l'année précédente pour des poussées aiguës de sa maladie. Chaque fois, on a trouvé des cellules LE. Le dernier épisode aigu eut lieu en septembre 52. La malade avait été traitée par de hautes doses d'ACTH et de cortisone variant de 45 mg à 125 mg. A ce moment, elle était à 50 mg de cortisone par jour et 40 unités d'ACTH deux fois par semaine. A part ce lupus, on ne trouvait rien dans ses antécédents. La date prévue pour l'accouchement était le 11 septembre 1953. Elle était donc enceinte d'à peu près 3 mois. Urines et hémogramme normaux. BW négatif. On prescrivit du régime sans sel, vitamines et mêmes doses de cortisone et d'ACTH; la grossesse se passa normalement, le poids augmenta au total de 2 livres et la TA ne dépassa jamais 14/9. La rupture des membranes se fit le 2 sept., neuf jours avant le terme prévu. Le lendemain, accouchement d'un enfant vivant de sexe féminin. Suites de couches normales. Les mêmes médications furent continuées. Aucun signe clinique de lupus. L'enfant ne montrait non plus aucun signe de lupus. En 1955, la mère était encore enceinte, prenait 50 mg de cortisone et allait bien.

- Cas n° 2 : Mme A.T. 29 ans, 2e pare fut examinée pour la première fois en mars 1952. L'accouchement était prévu le 28 août 1952. Elle avait des arthralgies migratrices depuis un an environ et un avortement spontané avait eu lieu 1 an auparavant. En avril 52 la malade se plaint de fatigue, présente de la pâleur et des oedèmes des membres inférieurs. TA 13/8. On pensa à une glomérulo-néphrite chronique. Albumine dans les urines et leucocytes; anémie à l'hémogramme; clearance de l'urée normale.

Elle fut hospitalisée une première fois entre le 23 mai et le 29 mai 52. puis le 17 juin 52 à cause d'une dyspnée sévère, d'oedèmes généralisés et arthralgies. Anémie et albuminurie. Le 23 juin elle accouche d'un enfant mâle de 500 g qui mourut le lendemain. Après l'accouchement

la malade fait une pleuro-péricardite. Elle rentre chez elle 26 jours après l'accouchement. Six jours plus tard elle est de nouveau hospitalisée pour vomissements, hémoptysie et asthénie extrême. On pense à un lupus et on trouve des cellules LE. Elle reste à l'hôpital jusqu'en septembre 52 sous cortisone (27,5) En décembre 52, elle est de nouveau hospitalisée et son état s'aggrave progressivement. Elle meurt le 22 décembre 52. A l'autopsie, on trouva une glomérulo-néphrite chronique, une hypertrophie cardiaque, une péricardite, une pleurite chronique, des hémorragies dans le tissu pulmonaire, une ascite, une hyperplasie corticale des surrénales et un lupus érythémateux de la peau.

Dans le premier cas, l'influence de la grossesse fut nulle, dans le second par contre, elle fut néfaste puisqu'elle fut suivie du décès de la malade.

BOYD, STODDARD et PIERCE en 1958, découvrirent un lupus chez une jeune femme hospitalisée lors d'une 2e grossesse pour des signes de pré-éclampsie.

" Une jeune femme de 23 ans est hospitalisée en nov. 55 pour prise de poids excessive, albuminurie, oedème, infection urinaire associées à une grossesse de 35 semaines.

Dans les antécédents, on notait une angine en 1951, un épanchement pleural en 1953 dont on n'avait pas retrouvé l'étiologie. Depuis 1953, elle avait une anémie. En avril 1954, pendant sa première grossesse, on déclencha le travail à cause de l'albuminurie et de l'oedème.

En mai 1955, après une hospitalisation pour une thrombo-phlébite de la veine fémorale et une infection urinaire, elle sort de l'hôpital avec le diagnostic de glomérulo-néphrite subaiguë.

En juin 55, on découvre une grossesse de 3 mois, en septembre on note une prise de poids excessive, en octobre de l'albuminurie et une hypertension artérielle. A l'admission, on fit le diagnostic de toxémie gravidique. Le 5 nov. on déclenche le travail et elle accouche d'un enfant

vivant qui se développa très bien par la suite. La malade fit une crise polyurique tout de suite après l'accouchement, la TA revint à 12/7 mais les urines contenaient toujours de l'albumine.

En février 56, elle est de nouveau hospitalisée. On découvre une anémie hémolytique et on évoque la possibilité d'un lupus. Le 9 mars, on découvre des cellules LE dans le sang périphérique. Après 12 jours de corticothérapie, la malade sort de l'hôpital. 9 mois après, elle était maintenue sous corticothérapie et n'avait aucun signe de lupus."

Cette observation est assez typique des problèmes qui peuvent se poser dans les cas de toxémie gravidique. Les auteurs concluent d'ailleurs qu'on devrait évoquer le diagnostic de lupus dans tous les cas de toxémie gravidique sauf les plus évidents et qu'on devrait demander une recherche de cellules LE, en raison de la gravité du pronostic pour la mère et pour l'enfant et de l'amélioration que peut apporter la corticothérapie.

En 1958, REZENDE, BELFORT DE AGUIAR, GAMARSKI et MERCADANTE ajoute une observation malheureuse d'une jeune femme lupique qui accoucha normalement, mais qui décéda dans les suites de couches d'une aggravation de sa maladie.

En 1958 également, MURRAY rapporte 3 cas et attire l'attention sur la difficulté de distinguer l'albuminurie due à une manifestation rénale du lupus de causes plus familières d'albuminurie telle que la néphrite chronique ou la toxémie gravidique.

En 1963, MUND, SIMSON, et ROTHFIELD ont étudié 74 femmes porteuses d'un lupus pendant une période de 10 années de 1950 à 1959. 43 d'entre elles sont devenues enceintes pendant cette période. Ces 43 malades ont eu un total de 111 grossesses dont 81 commencèrent avant le début de la maladie et 30 après. Les auteurs remarquèrent que des aggravations se produisirent à l'occasion de la grossesse et surtout pendant le troisième trimestre de la grossesse ou dans la période du post-partum immédiat. Ils eurent la possibilité d'observer l'évolution de la maladie avant, pendant et après la grossesse

Tableau 2 - Clinical Course and Therapy During Pregnancy in 12 Patients with SLE

No patient	Pregnancy Before Onset of SLE	Clinical activity					Average Daily Dose of Steroid (Prednisone)				Outcomes of pregnancy
		Ante partum	1st Trim.	2nd trim.	3rd Trim.	Post partum	1st trim.	2nd trim.	3rd trim.	Post partum	
1	x1, 1949 x2, 1951	0	0	0	++	++++	0	0	0	0	Full term live baby
		+	+	Induced abort.	3mo	+	0	0	0	0	Induced abortion
2	1, 1958 2, 1954 3, 1955	++	++	++	++	+++	0	0	10	60	Stillbirth
		+	+	Induced abort	3 mo	+	10	0	0	5	Induced abortion
		0	0	Spont.abort.	3 mo	0	5	0	0	0	Spont. abortion
3	x1, 1955 x2, 1957 x3, 1960	0	0	0	0	++	0	0	0	0	Full term live baby
		+	+	+	+	++	0	0	0	0	Full term live baby
		++	++	Spont.abort.	3 mo	+	10	0	0	10	Spont. abortion
4	1, 1952 2, 1956 +3, 1958	+	+	+	++	+++	0	15	45	45	Full term live baby
		+	+	+	+	+	20	15	10	10	Full term live baby
		+	+	+	+	+	10	10	10	10	Full term live baby
5	x1, 1948 Before x2, 1949	0	0	0	spont.abort	0	0	0	0	0	Spont. abortion
		0	0	0	5mo	++++	0	0	0	0	Full term live baby
6	x1, 1946 Before x2, 1952	+	+	+	+	++	0	0	0	0	Full term live baby
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	Premature (8 mo) live baby
7	x1, 1954 Before x2, 1955	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Full term live baby
		0	0	0	+	++	0	0	0	0	Full term live baby
8	x1, 1956 Before x2, 1957 Before x3, 1939	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Full term live baby
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	Full term live baby
		+	+	+	+++	+	0	0	60	15	Full term live baby
9	1956	0	0	0	0	+++	0	0	0	0	Full term live baby
10	x1, 1948 x2, 1950	0	0	0	Induced ab.	2 1/2mo	0	0	0	0	Full term live baby
		0	0	Induced ab.	2 1/2mo	0	0	0	0	0	Induced abortion
11	1, 1955 2, 1959 3, 1900	+	+	Spont.abort	3 mo	+	30	0	0	30	Spont. abortion
		+	+	+	+	+	30	30	0	30	Spont. abortion
		+	+	Spont.abort	2mo	+	20	0	0	20	Spont. abortion
12	x1, 1945 Before x2, 1949 3, 1900	++++	++++	+	0	0	0	0	0	0	Full term live baby
		++	++	Induced abort	3mo	++	40	0	0	20	Full term live baby
				Induced abort	3mo	++					Induced abortion

These patients not seen by rheumatic disease Study Group until after this pregnancy. Corticosteroid therapy not given during these pregnancies because SLE had not been diagnosed. Dates of SLE activity judged retrospectively on basis of data in hospital record.

* Avascular necrosis of hip developed during this pregnancy.

chez 12 femmes. Ces femmes eurent 29 grossesses, 11 furent aggravées. Ils résumèrent leurs constatations dans le tableau ci-contre.

DUVERNE, VOLLE et DEMILLY en 1963 concluent que la grossesse leur paraît être un facteur aggravant du lupus et à l'appui de leur opinion apportent 2 cas dont l'évolution fut fatale dans le post-partum.

En 1962, GARSENSTEIN, POLLAK et KARK étudient 33 grossesses chez 21 lupiques, de 1955 à 1961.

Toutes ces malades avaient des lupus biologiquement confirmés ; toutes avaient des cellules de Hargraves. 4 femmes sur 21 moururent pendant la période étudiée. 3 aggravations sévères du LEAD se développèrent dans les 8 premières semaines de la grossesse et elles moururent respectivement 13, 20 et 28 semaines après la naissance. Les 3 avaient des glomérulo-néphrites lupiques sévères. Pour une 4e malade dont les premières manifestations de la maladie apparurent au début de la grossesse et étaient très sévères, on décida un avortement thérapeutique à la 12e semaine en dépit duquel elle décéda cependant 5 semaines plus tard. 32 grossesses purent être étudiées du début à la fin et les auteurs résumèrent les résultats de cette étude dans le tableau suivant comportant le nombre des aggravations et des rémissions en fonction de l'âge de la grossesse.

d'après GARSENSTEIN, POLLACK et KARK

Périod	Full-term pregnancy				
	total n° of WK at risq	N° of exacer- bations	N° of remis- sion	N° of exa- cerbation 100 WK at risq	N° of remis- sions 100 WK at risq
Control 32 weeks before pregnancy	336	3	6	0.89	1.78
Pregnancy 0-20 W	340	8	6	2.35	1.77
21-40 W	360	4	4	1.11	1.11
Post-partum 0-8 W	136	11	2	8.08	1.47
Control 9-40 W post-partum	473	6	6	1.27	1.27

GARSENSTEIN et coll. pensent que les comparaisons avec des séries publiées antérieurement montrent que la grossesse n'augmente pas le pourcentage de mortalité malgré l'augmentation des aggravations. Les 4 femmes qui moururent avaient une glomérulo-néphrite lupique et quand on compare le nombre de morts chez les femmes porteuses d'une glomérulo-néphrite enceintes et non enceintes, on ne trouve pas de différence significative. Mais le pourcentage d'aggravation est surtout net dans la première moitié de la grossesse et pendant les 8 premières semaines suivant l'accouchement. Des constations analogues avaient été faites par FRIEDMANN et RUTHERFORD.

Une autre étude fut publiée en 1962 portant sur une série de 35 malades, par DZIUBINSKI, WINKELMANN et WILSON.

26 devinrent enceintes alors que la maladie était déjà connue.

Chez 6 autres, le lupus apparut au cours de la grossesse : 2 lupus aigus au cours du 2^e trimestre, 4 subaigus (1 au 1^{er} trimestre, 2 au 2^e trimestre, et 1 au dernier.

Les 3 dernières virent la maladie apparaître dans une période de 1 à 4 semaines après l'accouchement. 2 avaient un lupus subaigu. et la 3^e un lupus aigu.

Sur les 32 malades, 13 avaient un lupus aigu et 19 un subaigu.

Les 13 malades porteuses d'un lupus aigu totalisèrent 19 grossesses 14 grossesses n'influèrent pas sur la maladie ; pendant les 4 autres grossesses, on obtint une rémission de la maladie. Par contre, après l'accouchement, on nota 4 aggravations : 3 de ces malades moururent entre 6 mois et 3 ans après l'accouchement, une autre avait une cirrhose lupique et mourut 2 ans après.

19 malades étaient porteuses de lupus subaigu; elles totalisèrent 30 grossesses avec 4 rémissions, 25 cas sans changement, et une aggravation au 7^e mois de la gestation qui répondit à la corticothérapie 3 furent aggravées dans le post-partum, elles réagirent à la thérapeutique.

Après cette étude, les auteurs arrivent à la conclusion que la grossesse ne change pas le cours de la maladie et qu'il n'y a pas de différence entre les séries de femmes enceintes ou non enceintes.

Les opinions sont donc très différentes suivant les auteurs. Quant à la gravité de l'association lupus-grossesse.

NAPIORKOWSKA en 1964 rapportent 3 autres cas marqués par une aggravation dans le post-partum chez 2 malades, un avortement thérapeutique étant pratiqué dans le troisième cas sans qu'on n'observe d'aggravation consécutive.

VITSE, SILBERBERG et NGUYEN PHU THANH observent en 1965 le cas d'une malade de 29 ans souffrant d'un lupus depuis 12 ans, qui accouche d'un foetus macéré, son état clinique s'améliora sous corticothérapie, malgré des signes d'atteinte rénale dont tous les auteurs soulignent la gravité. Voici cette observation résumée :

" Une femme de 29 ans est porteuse d'un lupus dont les premières manifestations remontent à l'âge de 15-16 ans. Polyarthralgies épisodiques et non étiquetées.

En 1964, épisode aigu à type d'anémie grave avec purpura et adénopathies multiples. La lymphogranulomatose maligne est évoquée sur l'examen histologique d'un ganglion. Corticothérapie et polytransfusions amènent une amélioration nette et alors que tout traitement est interrompu, une grossesse survient. A la 6e semaine, fièvre et arthralgies multiples ; érythème péri-unguéal aux doigts et aux gros orteils. On confirme le lupus en retrouvant les cellules de Hargraves et le facteur de Hazerick. Une atteinte rénale discrète est décelée. A l'électrophorèse, hypergamma-globulinémie importante à 33,75 % . A 4 mois, la corticothérapie est reprise à 30 puis à 50 mg par jour, à 6 mois, l'évolution est satisfaisante, 15 jours après, cette femme accouche d'un foetus mort-né, macéré de 10-15 jours, sans malformation apparente. L'évolution maternelle est très satisfaisante et la corticothérapie momentanément renforcée après l'expulsion ovulaire a été progressivement réduite."

HANSON et GHOSH, en 1965 à l'occasion d'une observation commentent les effets du traitement par les stéroïdes et pensent que la corticothérapie diminue le nombre des aggravations et peut même fréquemment les arrêter. Leur malade, une femme de 42 ans dont le lupus était connu et biologiquement confirmé (cellules LE) depuis 8 années avait une symptomatologie pulmonaire prédominante et recevait entre 15 et 75 mg de prednisone quotidiennement. La thérapeutique fut poursuivie pendant la grossesse et elle accoucha d'un enfant en bonne santé. 10 mois après l'accouchement, il n'y avait pas d'aggravation de son état.

Les conclusions de ces auteurs rejoignent celles de HARTEMANN, RIBON DELLESTABLE et DESCHAMPS qui analysèrent les cas de 3 malades chez lesquelles survinrent 10 grossesses. Pour eux, le traitement (corticothérapie ou dérivés des antimalariques) à doses moyennes (40 à 60 mg de delta-cortisone par jour) est nécessaire, tout particulièrement à l'extrême début de la grossesse: des doses inférieures sont insuffisantes".

Nous rapportons ici les observations particulièrement instructives de ce travail :

" Obs. N° I : Une jeune femme de 19 ans voit apparaître en 1962 au cours du 4e mois d'une première grossesse apparemment normale, une endocardite et une chorée. L'accouchement prématuré à 7 mois d'un enfant mort coïncide avec la régression des symptômes. Quelques mois plus tard, une atteinte dermatologique et un état fébrile prolongé font envisager le diagnostic de LED, confirmé par la présence dans le sang de cellules de Hargraves. On institue un traitement par corticoïdes et hydroxychloroquine, le bilan rénal est normal.

En 1964, une deuxième grossesse est menée à bien, malgré des taux hormonaux faibles et un nouvel épisode choréique au 5e mois. Le traitement est fait de 50 unités d'ACTH par jour. Un accouchement normal à terme donne le jour à un garçon sain ne pesant que 1600 g et élevé très facilement en milieu spécialisé (2.800 g à 2 mois). Chez la mère, une poussée rénale dans les jours qui suivent la délivrance est rapidement et

complètement jugulée par la thérapeutique et la malade rejoint son domicile 2 semaines après l'accouchement tout en restant sous surveillance médicale.

OBS. N° 2 : c'est une histoire bien différente, plus dramatique et d'interprétation plus délicate que celle de cette jeune femme, âgée aujourd'hui de 29 ans, qui en 1961, solde sa première grossesse par un avortement (non provoqué) de 7 semaines. Six mois plus tard est diagnostiqué un purpura thrombopénique par auto-anticorps, que la corticothérapie fait régresser.

Peu après un nouvel avortement à 3 mois, se produit. C'est à cette période que le diagnostic de collagénose est porté et un traitement par antimalariques institué.

Le début d'une troisième grossesse est marqué par un syndrome neurologique complexe (hémichorée, excitation psychomotrice, tentative de suicide); en outre, la grossesse, dont les taux hormonaux sont effondrés, se termine par un nouvel avortement avant qu'on ait pu instituer un traitement substitutif. Peu après, la présence de cellules de Hargraves dans le sang est mise en évidence.

Une 4e grossesse mal suivie obstétricalement (la malade désespérée allant d'accoucheur en accoucheur) non traitée hormonalement se termine par un avortement de 3 mois, de même que la 5e grossesse sur laquelle nous n'avons d'ailleurs pas plus de renseignements.

Ainsi donc, 5 grossesses, ardemment désirées par un jeune ménage uni, se sont soldées par 5 avortements. Notons que lors de la première grossesse, la malade n'a reçu aucun traitement. Pour les 4 autres gestations, la corticothérapie a été maintenue, mais à doses faibles. Il n'existe par ailleurs aucune anomalie utérine pouvant expliquer ces avortements à répétition. Enfin, même au moment des grossesses on n'a jamais mis en évidence d'atteinte rénale.

Obs. N° 3 : C'est encore par un avortement au 6e mois d'une première grossesse que commence l'histoire de cette malade de 28 ans. Cette mort in utéro survient au cours d'une grossesse marquée par une

albuminurie persistante. Le diagnostic de LED est posé un peu plus tard (présence de cellules Hargraves) à l'occasion d'un tableau évocateur. La malade reçoit hydroxychloroquine et triamcinolone.

A l'occasion d'une 2e grossesse, au 5e mois, apparaît un syndrome néphrotique grave, la malade qui avait interrompu tout traitement en se sachant enceinte, reçoit alors 3 comprimés de Plaquenil et 35 mg de prednisone par jour. L'accouchement a lieu à 7 mois et demi. L'enfant un garçon de 2720 g. normal, meurt cependant brutalement, dans des conditions mal déterminées, à l'âge de 3 mois. Les suites sont normales pour la mère et les signes d'atteinte rénale régressent. Le traitement est arrêté 2 mois après l'accouchement. Une troisième grossesse enfin est menée à terme en 1964: dans de bonnes conditions moyennant un traitement par hydroxychloroquine seule pendant le 1er trimestre, interrompu ensuite totalement. On ne remarque qu'une albuminurie discrète pendant toute la grossesse. L'enfant qui pèse 3540 g est normal. Les suites immédiates sont bonnes pour la mère et pour l'enfant, mais nous manquons de recul pour envisager les suites plus éloignées. Une recherche de cellules de Hargraves dans le sang du cordon est négative. "

Les auteurs concluent : nous les citons :

" Certaines de nos grossesses se sont déroulées sans incident, alors que dans notre observation n° 2 le début de la 3e grossesse voit apparaître une aggravation manifeste et des complications neuro-psychiques de la maladie (mais soulignons-le, alors que la corticothérapie a été interrompue temporairement), par contre, l'apparition d'un syndrome néphrotique avec insuffisance rénale chez notre 3e malade, malgré une corticothérapie bien conduite, semble constituer pour nous un rappel à la prudence. Car en dernier ressort, c'est l'état rénal qu'il faut considérer : c'est sur les complications rénales que la grossesse peut influencer avant tout. L'atteinte rénale du LEAD est sans doute l'argument de pronostic essentiel dans l'association de l'affection avec la grossesse".

En 1964 et 1965 ces publications sont suivies par celles de SIGUIER, GODEAU, BERTHAUX et SIGUIER, GODEAU, LEVY, BINET et RUEFF. Ces auteurs ont suivi 51 femmes lupiques chez lesquelles ils ont observé 11 malades totalisant 12 grossesses. La présence de cellules LE est affirmée chez les 11 malades considérées, ceci est d'un grand intérêt. A la lumière de ces 12 observations, ils concluent qu'il leur semble indiscutable que la grossesse sur le lupus systémique ait un effet défavorable.

Ils groupent leurs observations en trois catégories. Dans la 1ère catégorie la grossesse a une action néfaste sur le cours de la maladie lupique :

- Obs. n° 1 : Malade de 19 ans qui au 8e mois d'une grossesse jusqu'alors bien supportée présente un tableau typique de lupus aigu confirmé par les cellules LE. Accouchement provoqué : enfant vivant. Cortancyl 100 mg puis Nivaquine.
- Obs. N° 2 : jeune femme de 25 ans présentant un lupus reconnu depuis 4 ans. Une première grossesse évolue sans incident jusqu'au 7e mois. A ce moment lupus aigu, cellules LE. Césarienne. Enfant vivant. Corticothérapie. Stabilisation apparente.
- Obs. n° 3 : jeune femme de 23 ans dont la maladie lupique est connue depuis 4 ans. Au 7e mois de sa première grossesse, flambée aiguë du lupus. Césarienne. Enfant vivant. Décès de la mère dans un état de mal comitial.
- Obs. n° 4 : Jeune femme de 18 ans qui présente un LEAD coïncidant avec le début de sa 1ère grossesse. Traitée par corticothérapie pendant toute la grossesse. Césarienne au bout de 7 mois. Enfant vivant. Décès de la mère 15 jours plus tard.

Dans les 4 observations suivantes, le traitement est institué dans les 3 derniers mois de la grossesse et pendant les 3 mois suivant l'accouchement.

- Obs. 5 - Jeune femme de 25 ans. Début de la maladie lupique à 19 ans. Première grossesse à 25 ans que la malade mène jusqu'au terme sans incident. Corticothérapie modérée pendant les trois derniers mois de la grossesse et le mois suivant l'accouchement, relayés durant les 2 mois suivants par la nivaquine et collagénan. Pas de rechute après 6 mois.
- Obs. 6 : jeune femme de 18 ans. Première poussée franche de maladie lupique à 16 ans. 1ère grossesse à 17 ans. Dans les 3 derniers mois de la grossesse et le mois suivant l'accouchement corticothérapie à dose de 40 mg/jour. Relais dans les 2 mois suivants par la nivaquine (0,30) aucun incident. Accouchement normal. Pas de rechute après 8 mois.
- Obs. 7 : jeune femme de 21 ans, atteinte de maladie lupique depuis 2 ans. Primipare. Soumise au même traitement que le cas précédent. Même évolution que le cas précédent. Pas de rechute après un an.
- Obs. 8 : jeune femme de 20 ans atteinte de lupus depuis 4 ans. Mêmes doses, même thérapeutique que dans les 2 observations précédentes. Même évolution favorable. Pas de rechute après 18 mois.
- Obs. 9 : jeune femme de 18 ans. 1ère grossesse normale et accouchement normaux avec les mêmes précautions thérapeutiques que dans les cas précédents pour une poussée de lupus dans les mois qui précèdent la grossesse. Deux mois après l'accouchement, il n'y avait pas de poussée évolutive.
- Obs. 10 : concerne une jeune femme de 26 ans atteinte de lupus depuis 6 ans. A l'âge de 22 ans, première grossesse marquée par une poussée de lupus 3 semaines avant l'accouchement. La corticothérapie stoppe

la poussée évolutive. A l'âge de 26 ans, 2e grossesse . Légère aggravation dans les premiers mois de la grossesse et la malade subit un avortement thérapeutique en pays étranger contre l'avis de ses médecins. Décès quelques jours plus tard d'une reprise évolutive de la maladie.

- Obs. II : Jeune femme de 30 ans, dont le lupus est connu depuis 16 ans à l'occasion d'un syndrome néphrotique. Régulièrement suivie et traitée, elle commence une grossesse sous nivaquine. Le traitement est continué. Grossesse normale, accouchement normal. 27 mois plus tard, malade en bon état.

11 malades, 12 grossesses : 3 issues fatales, 2 dans le post-partum immédiat , 1 après un avortement thérapeutique. Au total 6 aggravations sur 12 grossesses. Dans les autres cas la maladie ne fut pas influencée, les malades étaient traitées.

Après ESTES et LARSON qui publient une statistique portant sur 68 grossesses et font état de 26 % d'aggravation surtout dans le post-partum, DUMONT et VAGNON en 1967 tirent une conclusion analogue. Ils analysent 5 observations:

Obs. I : rechute de la péricardite lupique au 3e mois de la grossesse.

Obs. 2 : premières manifestations du lupus au 5e mois de la grossesse.

Obs. 3 : poussées lupique au 2e mois de la grossesse.

Obs. 5 : poussée lupique au début du 4e mois.

Chez la 4e malade, on pratiqua un avortement thérapeutique lors d'une troisième grossesse qui ne fut pas suivie d'aggravation de la maladie.

Si nous groupons sur un tableau ces conclusions :

(voir ci-après)

Auteurs	Nombre de grossesses	Aggravations
CRAWFORD et LEEPER	3*	3
ELLIS et BERESTON	3	3
DONALDSON et ALVAREZ	8I **	13
THIERS	1	1
CRYX et Coll.	1	1
DEGOS et coll.	1	1
TURNER et coll.	2	1
BOYD et coll.	1	1
REZENDE et coll.	1	1
MUND et coll.	29	11
DUVERNE et coll.	1	1
GARSEINSTEIN	18 ***	4
DZIUBINSKI et coll.	30 ****	4
NAPIORSKOWSKA	2	2
VITSE et coll.	1	1
HANSON et GHOSH	1	0
HARTEMANN et coll.	5 *****	4
SIGUIER	12	6
ESTES et LARSON	68	17
DUMONT et VAGNON	5	4

* lupus chronique

** lupus aigus et subaigus

*** aigus

**** subaigus

***** 1'observation d'une malade a été éliminée, celle-ci ayant fait 5 avortements et n'ayant pu mener aucune grossesse à terme.

II - NOS OBSERVATIONS

Si maintenant nous considérons nos observations personnelles nous ne pouvons que conclure à l'aggravation de la maladie.

Observation n° 1 :

Jeune femme de 25 ans primipare ayant présenté trois ans avant sa grossesse une crise de polyarthrite fébrile, répétée trois mois avant sa grossesse. Vers le 4e mois apparaissent les signes d'une néphropathie précoce. L'évolution sera fatale rapidement.

Observation n° 2 :

Jeune primipare de 25 ans que nous voyons pour un accouchement prématuré avec des signes de néphropathie. Là encore l'état s'aggrave et aboutit à la mort de la malade.

Observation n° 3 :

Nous voyons cette femme de 30 ans, Ve geste Iere pare au terme de 8 mois. des signes cutanés et articulaires apparaissent bientôt, signant la maladie tandis que des manifestations cardiaques déterminent l'issue fatale.

Observation n° 4 :

Il s'agit d'une jeune femme de 32 ans, IIIe geste, IIIe pare, dont la maladie lupique est connue et émaillée déjà d'accidents graves tels que thrombose du carrefour aortique. Elle accouche prématurément au terme de 6 mois. Dans les suites elle présente un infarctus mésentérique et décède peu après l'intervention : l'autopsie décèle une atteinte glomérulaire bilatérale.

Observation n° 5 :

Il s'agit d'une femme de 23 ans, IIe geste , IIe pare. Elle présente au 6e mois de sa grossesse un syndrome néphrotique sévère que le traitement habituel n'améliore pas et qui conduit à un déclenchement prématuré de l'accouchement. Par la suite l'état de la malade s'améliore.

Observation n° 6 :

C'est une Ve geste , Iere pare que nous avons suivie pendant longtemps. Durant sa grossesse on assiste à la disparition pour la première fois des signes biologiques de la maladie. Néanmoins elle présente un épisode pulmonaire récidivant actuellement et qui semble être une manifestation lupique. Il n'existait pas de syndrome rénal.

Observation n° 7 :

IIIe geste, IIIe pare de 36 ans qui subit un avortement thérapeutique en raison de la survenue précoce d'un syndrome néphrotique très grave.

Si l'on considère ces observations on ne peut que conclure à l'aggravation de la maladie lupique par la grossesse.

Dans les trois premiers cas, la maladie fut révélée par la grossesse, dans les quatre premiers cas l'évolution se termina rapidement par la mort !

Dans les trois autres cas un seul semble ne s'être pas aggravé, les deux autres bénéficiant d'une interruption prématurée ou thérapeutique de la grossesse qui entraîna une amélioration de la maladie.

Peut-être sommes-nous fâcheusement influencés par ces cas mais nous concluerons à l'influence néfaste de la grossesse sur la maladie lupique.

Quelques réflexions s'imposent au sujet de ces observations : tout d'abord, l'apparition d'un syndrome rénal est de très mauvais pronostic. On sait l'influence de la grossesse sur les lésions rénales préexistantes : on sait aussi qu'elle peut à elle seule susciter une insuffisance rénale transitoire. C'est surtout dans ces cas où il apparaît une néphropathie que la survenue d'une grossesse est désastreuse pour l'évolution de la maladie.

Une deuxième remarque est suscitée par l'observation n° 6 : dans ce cas, alors qu'aucune manifestation apparente de la maladie n'existait, un traitement corticoïde continu fut institué : il n'y eut pas de manifestations graves de la maladie lupique.

Pour conclure, rappelons le bilan de nos observations : 7 cas, 4 morts 3 d'entre elles eurent les premières manifestations de la maladie au cours de la grossesse, l'aggravation des signes apparaissant après le deuxième trimestre.

INFLUENCE DU LUPUS SUR LA GROSSESSE

- La stérilité
 - L'avortement
 - La mort du foetus in utero
 - L'accouchement prématuré
 - Les incidences sur le travail
 - Le pronostic foetal. Problème du passage placentaire du facteur LE
- Problème des incidences
thérapeutiques
- Conclusion ; influence néfaste du lupus sur la grossesse.

Si l'influence a une influence néfaste ou salubre comme nous l'avons vu, sur l'évolution du lupus, ce dernier a un retentissement très important sur le déroulement de la grossesse elle-même.

I - LA STÉRILITÉ.

Avant tout, certains l'accusent de déterminer chez les femmes atteintes une stérilité. Un premier argument est tiré du faible nombre de publications concernant l'association lupus et grossesse. On peut lui opposer le fait que récemment les études se sont multipliées coïncidant avec la mise en place d'une thérapeutique active. Ainsi, si l'association se rencontrent peu c'est que la maladie survenant chez la femme jeune n'autorisait pas la grossesse en raison de son évolution rapide.

Néanmoins, on peut se demander si le trouble immunologique qui caractérise la maladie ne peut pas entraîner un conflit au stade de la fécondation.

A l'heure actuelle, on se penche sur le problème de la stérilité en général en espérant mettre en évidence une cause immunologique : ainsi chez des couples où les explorations courantes s'avèrent satisfaisantes, la non-fécondation d'un ovule sain par un spermatozoïde sain pourrait être dû à la production par la femme d'anticorps anti-spermatozoïdes.

De nombreuses expériences réalisées par BEHRMANN, KATSH, notamment, confirment cette hypothèse. Bien plus, BEHRMANN a montré qu'il existait des anticorps anti-spermatozoïdes chez 72% d'un groupe de prostituées que l'on sait soumises à des incitations antigéniques nombreuses.

C'est dans cette hypothèse que DEAN DUKES envisagea le problème de la stérilité de 35 couples qu'il étudiait : chez les femmes il existait des

des anticorps anti-sperme ; en interdisant les incitations pendant un certain temps, le taux des anticorps chuta et sur 28 femmes autorisées à reprendre des relations complètes, 24 furent enceintes.

Si donc, chez des sujets apparemment sains le conflit immunologique est possible, a fortiori pourrait-il l'être chez les sujets où le système immunitaire est exacerbé : une différence importante est toutefois à noter, à savoir que dans le cas du lupus il s'agit surtout de la production d'auto-anticorps.

La statistique de FRIEDMANN et RUTHERFORD portant sur un grand nombre de cas, ainsi que celle de DONALDSON-ALVAREZ, trouvent un taux de stérilité voisin de 20 %.

Nos observations vont à l'encontre de l'affirmation prétendant que la maladie lupique est source de stérilité : en effet nous relevons vingt grossesses pour 7 femmes ce qui est comparable au nombre de grossesses dans une population normale.

C'est après la fécondation que la maladie lupique semble jouer un rôle dans le déroulement de la grossesse. Le lupus semble en effet favoriser l'interruption de la grossesse et, ce, de diverses manières ; l'avortement précoce qui se voit souvent répété, la mort du fœtus in utero, l'accouchement prématuré..

II - L'AVORTEMENT SPONTANE.

L'avortement spontané est fréquent : dans la série de 188 femmes étudiée par FRIEDMANN et RUTHERFORD on note un taux d'avortements de 27 % ! MUND relève 111 grossesses chez des lupiques : 81 grossesses se déroulent avant que la maladie ne soit décelé, il trouve 14 % d'avortements spontanés ; 30 grossesses surviennent après la découverte de la maladie, l'incidence fut alors de 30 % ! GARSSENSTEIN et coll. étudient 32 grossesses : 6 avortements spontanés ont lieu. La statistique de DJIUBINSKI fait état de 5 avortements spontanés sur 48 grossesses. Par contre SIGUIER et coll. sur 12 grossesses chez 11 femmes

n'observèrent aucun avortement spontané. HARTEMANN et coll. trouvent sept avortements spontanés sur 10 grossesses chez 3 malades, 5 d'entre eux surviennent chez une même malade qui ne put mener une seule grossesse à terme. DUMONT et VAGNON, dans une étude récente, relève un avortement spontané pour 7 grossesses chez 5 malades.

La statistique de DONALDSON et ALVAREZ est plus optimiste, sur 191 grossesses se développant chez 134 femmes on note 18 avortements spontanés. Ils mettent en parallèle des formes aiguës de lupus érythémateux et des formes chroniques ou discoïdes et l'on constate que le pourcentage est plus élevé dans les formes d'évolution aiguë : il est de 15 % dans ces cas contre 10 % dans les formes chroniques.

Si maintenant on considère nos observations on voit qu'il existe 7 avortements spontanés pour 20 grossesses ce qui fait un pourcentage supérieur au $1/3$. A notre sens donc, la maladie lupique favorise l'avortement, il reste à tenter de l'expliquer.

Là encore on est enclin à envisager le problème immunologique. La grossesse est en effet une véritable énigme immunologique : aucune explication certaine n'a été donnée pour comprendre ce phénomène ; l'organisme maternel tolère une homogreffe alors qu'il devrait se produire un rejet de l'élément étranger implanté.

Diverses théories furent émises : on a tout d'abord supposé l'absence d'antigénicité du fœtus ; dans ce cas il n'existerait pas d'immunisation maternelle.

En fait, il n'en est rien et l'existence d'antigènes embryonnaires précoces a été prouvée.

L'explication reposant sur l'augmentation de la tolérance immunitaire est séduisante à considérer : c'est ainsi que des greffes de peau tiennent beaucoup plus longtemps en cas de gravidité. Cette tolérance serait due à une production accrue d'hormones notamment cortico-surrénalienne.

La dernière théorie évoque l'existence d'une barrière immunologique entre la mère et le fœtus réalisée par le placenta : le trophoblaste au contact des tissus et du sang maternel se comporterait comme une zone neutre dépourvue d'antigénicité.

On pourrait supposer que ces divers mécanismes soient mis en déroute dans le cas d'une maladie lupique aiguë. Dans le cadre de la maternité de l'Hôpital Lariboisière (Pr. MORIN) une étude importante a été faite concernant des femmes bien portantes qui présentaient des accidents précoces répétés : on a décelé chez elles un effondrement du pouvoir histamino-peuxique ; lorsqu'en tout début de grossesse on institue un traitement anti-allergique on a pu faire mener des grossesses à terme chez ces femmes. Parallèlement on assiste à une remontée du taux du P.H.P. qui n'est sans doute que le reflet d'un phénomène complexe. Chez l'une de nos malades (observation n° 6) nous avons adopté cette attitude qui s'est soldée par une grossesse à terme avec enfant vivant. Il faut reconnaître que dans ce cas la maladie lupique était particulièrement contrôlée.

L'insuffisance hormonale joue certainement un rôle dans de nombreux avortements spontanés : HARTMANN, chez une de ses malades qui fit 5 avortements, trouva des taux hormonaux effondrés lors du début de la 3e grossesse. DUMONT et coll. trouvèrent aussi des taux hormonaux très médiocres dans 2 grossesses.

Dans notre observation n° 4 les dosages hormonaux pratiqués témoignent d'un déficit global prononcé, il en est de même dans l'observation n° 6. Ce déficit hormonal peut être lié à un vieillissement précoce du placenta, à une mauvaise irrigation locale, voire à des infarctus localisés ou généralisés ces derniers aboutissant à l'arrêt de la grossesse.

III - LA MORT DU FOETUS IN UTERO.

Cette maladie placentaire doit être retenue semble-t-il pour expliquer les morts in utero qui sont elles aussi fréquentes.

DUMONT et VAGNON relate 1 cas sur 7 grossesses.

GARSENSTEIN sur 32 grossesses observe 5 morts in utéro ; HARTMAN et coll. ont 2 morts in utéro pour 10 grossesses.

La statistique de SIGUIER et coll. qui ne cite aucune mort foetale et celle de DJUBINSKI où elle est rare, sont plus optimistes.

Nos observations apportent 3 mort in utéro pour 20 grossesses. Il faut remarquer que ces morts in utéro s'observent surtout chez des femmes atteintes de manifestations rénales de la maladie lupique: ainsi, et de nombreux auteurs adhèrent à cette explication, le mécanisme de ces accidents est comparable à celui des néphropathies habituelles.

DUMONT et VAGNON ont soulevé le rôle des perturbations immunologiques dans les cas de mort foetale : ils se réfèrent aux processus de morts in utéro rencontrés dans les maladies d'iso-immunisation type Rhésus ou A.B.O., et à la présence d'anticorps anti-nucléaires dans le sérum des malades atteints de LEAD .

SELIGMAN et EYQUEM ont étudié la question et concluent à l'absence d'effet pathologique de ces anticorps chez le fœtus.

IV - L'ACCOUCHEMENT PREMATURE.

Si les grossesses évoluent, elles vont rarement à terme, le nombre d'accouchements prématurés est très élevé. Pour les deux grossesses rapportées par TURNER et coll. l'une se termina par un accouchement prématuré au 7e mois. Dans la série de FRIEDMAN et RUTHERFORD on note 15,8 % d'accouchements prématurés ; dans celle de GARSENSTEIN il en est 8 sur 32 grossesses ; 2 pour 48 dans la publication de DJUBINSKI. SIGUIER et coll. en rapporte un seul sur les 12 grossesses. DUMONT et VAGNON citent 3 accouchements prématurés dans leur étude portant sur 7 grossesses. La statistique de DONALDSON et ALVAREZ établit 33 naissances prématurées sur 191 grossesses soit un taux de près de 6 %.

Quant à nous, sur les 20 grossesses, 4 se terminent prématurément. On le voit le taux de prématurité est élevé et lorsque l'on ajoute ce dernier

aux autres accidents qui peuvent se produire et que l'on vient de voir, on peut présager une mortalité foetale très lourde.

V - LES INCIDENCES SUR LE TRAVAIL.

Il reste à considérer l'incidence de l'association sur le déroulement du travail. Dans l'ensemble des publications on trouve très peu de renseignements relatifs aux anomalies du travail et de l'accouchement.

DUMONT et VAGNON précisent que 3 de leurs malades ayant mené à bien leur gestation eurent des accouchements normaux avec des suites de couches immédiates sans incident.

L'étude de nos observations permet de découvrir chez les multipares des accouchements normaux survenus avant la déclaration de la maladie. Par ailleurs, il s'agit d'accouchements prématurés qui se déroulèrent sans anomalie particulière, dans deux cas on pratiqua une césarienne prématurément : pour l'une la décision fut commandée par l'état maternel et l'espoir d'avoir un enfant vivant, pour l'autre le pronostic foetal était en jeu : la malade avait présenté une rupture prématurée des membranes au terme de 8 mois ; le travail n'étant pas survenu 24 h. plus tard et vu le caractère précieux de l'enfant (3 avortements antérieurs) on décida l'intervention.

VI - LE PRONOSTIC FOETAL.

On ne sera pas étonné après cette étude si l'on dit que l'incidence du lupus sur le fœtus est catastrophique. Les divers auteurs sont pratiquement unanimes à ce sujet. CRAWFORD et LEEFER ont un mort-né sur 3 observations.

Sur 81 grossesses DONALDSON et ALVAREZ ont dix morts nés et une mort néo-natale.

ELLIS et BERESTON font état de 30 % de mortalité foetale.

GARSENSTEIN sur 32 grossesses observe 5 morts in utéro, 2 morts néo-natales, l'une d'hémorragie cérébrale, l'autre deux heures après la naissance sans que la cause ait pu être retrouvée cliniquement ou anatomiquement. La série de MUND et coll. fait état de 13 % de morts-nés. Quelques auteurs ont des statistiques plus optimistes, en particulier SIGUIER et coll. qui ne virent aucune mort foetale ou néo-natale sur 12 grossesses.

Dans nos observations, rappelons-le, on note seulement 6 enfants vivants pour 20 grossesses. Les causes de cette mortalité sont, nous l'avons vu, la mort in utéro et l'accouchement prématuré. Dans nos cas tous les enfants nés vivants sont prématurés et sur ces prématurés 4 décèdent dans les heures ou jours qui suivent. Il est à noter que les poids considérés relativement à la prématurité sont en général inférieurs à la normale : ces enfants sont hypotrophiques témoignant sans doute du déficit fonctionnel placentaire comme on le rencontre dans d'autres états pathologiques.

Peu d'enfants vivants donc, mais ces derniers ne risquent-ils quelque accident dans l'avenir ? Nous abordons là le problème de la transmission éventuelle de la maladie.

Si on considère tout d'abord les enfants morts chez lesquels on a pratiqué une autopsie rien ne permet de penser qu'ils étaient atteints par la maladie. Par ailleurs la littérature concernant les enfants vivants est optimiste. SIGUIER ne signale rien de pathologique chez les 11 enfants vivants de sa statistique. Dans les deux observations de DUVERNE et coll. les deux enfants étaient normaux et eurent une croissance normale sans incident particulier. Dans le cas rapporté par DEGAS et coll. le poids de l'enfant était de 2100 g à 8 mois et demi de grossesse, il se développa normalement. La série de DJIUBINSKI portant sur 40 enfants vivants ne fait état d'aucun fait particulier à signaler chez ces enfants, ils étaient tous normaux. Nos cas eux aussi étaient parfaitement sains sauf deux d'entre eux. Ces derniers présentaient en effet des stigmates biologiques de la maladie lupique.

Dans l'observation n° I, l'enfant né au terme de 7 mois $\frac{2}{3}$ est vivant et pèse 1.700 g. Il présente des signes cliniques, éruption cutanée et biologiques avec cellules LE dans le sang ; le tout ne sera que transitoire mais il ne nous a pas été possible d'obtenir de renseignements sur l'évolution plus lointaine chez cet enfant ; le fait qu'il y ait eu des signes cliniques est en effet assez troublant.

Dans l'observation n° 6, l'enfant pèse à la naissance 3.380 g on retrouve des anticorps anti-nucléaires dans le sang du cordon. L'enfant reprend son poids de naissance dans les délais habituels et les anticorps anti-nucléaires disparaissent en quelques semaines.

Nous avons donc deux cas présentant les stigmates biologiques de la maladie. Dans les publications françaises les plus récentes on ne retrouve pas de cas semblables.

SIGUIER pratiqua la recherche de cellules LE dans le sang du cordon de 5 enfants : 5 fois cette recherche s'avéra négative. De même, chez les 3 enfants vivants de la statistique de DUMONT, la recherche de cellules LE ou d'anticorps anti-nucléaires fut négative. Dans un cas, HARTEMANN eut le même résultat .

Par contre, en 1954, MC. CUISTON, SHOCK, rapportent le cas d'un bébé qui présentait à la naissance une éruption sur le cuir chevelu et le visage qui disparut en 5 mois : la réaction sérique était négative, quelques mois plus tard sa mère était hospitalisée pour LEAD avec réactions positives !

En 1960, SEIP rapporta le cas d'une femme de 29 ans qui présenta un lupus subaigu pendant sa grossesse avec anémie hémolytique après l'accouchement Son nouveau-né développa aussi une anémie hémolytique sévère avec leucopénie et thrombocytémie qui se régularisa complètement à 3 mois $\frac{1}{2}$ après un traitement transfusionnel et cortisonique.

BRIDGE et FOLEY en 1954 ont mis en évidence le phénomène LE chez le nouveau-né de mère lupique dans deux cas. Le phénomène LE était présent chez le bébé 7 semaines après la naissance et fut définitivement absent 4 mois plus tard. Ces auteurs recherchèrent également des anticorps contre le facteur LE chez le bébé et n'en trouvèrent pas.

BORLYNE, SHORT et VICKERS, en 1957, rapportèrent 2 autres cas semblables. Dans le premier cas la mère était une lupique corne au moment où débuta la grossesse. Pendant celle-ci, on mit plusieurs fois en évidence la cellule LE dans le sang périphérique. L'enfant se développa normalement mais de nombreuses cellules LE furent encore observées dans son sang à l'âge de 7 semaines. Dans un deuxième cas, une femme de 42 ans, lors d'une première grossesse associée à un lupus connu depuis 3 ans, présenta une aggravation de sa maladie avec dyspnée importante et anémie. A la fin de la grossesse on trouva des cellules LE à plusieurs reprises. Elle accoucha par césarienne et on trouva des cellules LE dans le sang du cordon ; sept semaines après l'accouchement on ne retrouvait plus de cellules LE dans le sang de l'enfant. Dans aucun de ces deux cas il n'existait de signes cliniques de la maladie chez les enfants.

Ces diverses observations posent le problème du passage placentaire du facteur LE : la maladie est-elle transmise conjointement ?

BRIDGE et FOLEY, à la lumière des travaux cités plus haut, pensent que le facteur LE existe dans la circulation maternelle sous la forme d'une simple gamma-globuline ; ainsi pourrait-il franchir la barrière placentaire. Il ne serait pas pour autant le support de la maladie, n'aurait pas même de valeur antigénique puisque l'on n'a pas retrouvé d'anticorps anti-facteurs chez les enfants étudiés.

Sans doute ce problème n'est-il pas complètement élucidé mais les diverses observations rapportées concordent : les enfants ne font pas de maladie clinique, et enfin le phénomène LE disparaît toujours dans les semaines qui suivent la naissance.

Il reste à voir les incidences du traitement sur le pronostic foetal.

Les malades étant traitées à haute dose par des corticoïdes on pourrait craindre un retentissement foetal : en fait les surrénales des enfants morts ne présentaient pas d'anomalies et chez les vivants on n'assiste pas au tableau d'insuffisance surrénale aiguë. N'oublions pas que durant la vie foetale les surrénales présentent un cortex particulier, très développé, alors que le cortex adulte est minimum et n'entre en jeu que peu avant la naissance. On a accusé les traitements par les corticoïdes d'entraîner des malformations ceci a pu en effet être réalisé chez les animaux, on a ainsi observé des fentes palatines. Chez l'homme aucun cas de malformation n'a été relevé.

Il faut dire un mot des traitements par moutarde azotée et agents alcoylants : ici l'action tératogène est à craindre et l'on doit proscrire cette thérapeutique en cas de gestation.

Dans nos observations, nous avons un cas où la femme reçut durant les trois premiers mois de la grossesse ignorée jusqu'alors 3c par jour de chloraminophène. Dès que la malade fut vue dans le service il fut suspendu : il faut noter que ce traitement avait été appliqué en raison de la suspicion d'une réticulose. Un accouchement prématuré eut lieu à 6 mois : il s'agissait d'un enfant mort macéré pesant 580 g chez lequel on ne retrouva pas de malformations apparentes autant que l'examen le permettait.

Que dire , en définitive de l'action du lupus sur la grossesse ? Il nous semble que l'on est autorisé à conclure à son influence néfaste. Tout au long de la grossesse il est source d'accidents et le petit nombre de grossesses menées à terme avec enfants vivants en est le meilleur témoin. Le pronostic foetal est mauvais, l'avortement et la prématurité sont plus fréquents que dans une population normale. Quant à la transmission congénitale de la "maladie" elle semble rare et transitoire en tout cas.

THERAPEUTIQUE ET CONDUITE A TENIR

- Problème médical :

- . les moyens
- . les modes d'emploi.

- Problème obstétrical :

- . surveillance
- . traitement hormonal
- . traitement anti-allergique
- . déclenchement prématuré de l'accouchement
- . avortement thérapeutique
- . les incidences sur la coagulation
- . le problème de l'enfant

- Conclusion.

On l'a vu , tout au long de cet exposé, il faut une surveillance de tous les instants et une thérapeutique appropriée pour voir une lupique échapper aux accidents qui la menacent lors d'une gestation et mener à bien sa grossesse. Et même ainsi, l'évolution suit souvent son cours de façon inexorable.

Deux problèmes se posent devant cette association : un problème médical posé par la maladie lupique et un problème obstétrical. Mais les deux sont en fait souvent liés et il importe donc que le médecin et l'obstétricien travaillent de concert.

I - PROBLEME MEDICAL.

Le traitement de la maladie lupique est actuellement bien codifié et les divers auteurs s'accordent à ce sujet. Quels sont les moyens dont on dispose ? Les corticoïdes et les antipaludéens de synthèse sont actuellement la base du traitement ; on peut y ajouter les moutardes azotées et les agents alcoylants, tout en les éliminant tout de suite de notre étude puisque contre indiqués en cas de grossesse.

. Les corticoïdes ont modifié l'évolution de la maladie et ont permis indirectement de voir les association lupus grossesse se multiplier : les publications se sont faites en effet plus nombreuses depuis 1950 , époque de l'avènement de cette thérapeutique.

Deux cas peuvent se présenter : la malade est en rémission ou au contraire en poussée aiguë.

La malade est en rémission, c'est à dire qu'il n'existe aucune manifestation clinique ou biologique encore que l'absence de cellules LE ne soit pas pour certains auteurs le reflet d'une rémission : dans ce cas

on peut être tenté d'interrompre toute thérapeutique corticoïde . Si cela est possible en dehors d'une gestation il semble préférable d'administrer des corticoïdes durant toute la grossesse afin de prévenir peut être une poussée aiguë qui peut avoir les conséquences dramatiques que l'on sait. La dose sera en général faible, de l'ordre de 15 à 20 mg par jour de prednisone.

Ces doses seront considérablement augmentées dans les 3 derniers mois de la grossesse : SIGUIER insiste beaucoup sur cet impératif en disant que c'est là l'époque du retentissement maximum de la grossesse sur la maladie. L'accouchement et les suites de couches sont aussi deux périodes critiques, de par l'agression que cela comporte vis à vis de l'organisme, et peut être aussi du fait des modifications hormonales qui suivent l'arrêt de la grossesse : les doses élevées doivent être maintenues durant 2 mois, on les diminuera progressivement par la suite. Au moment du travail les doses peuvent atteindre 50, voire 100 mg de prednisone par jour.

Ce sont des doses que l'on emploie en cas de poussées aiguës: néanmoins l'échec est fréquent, nous l'avons vu.

Ces corticoïdes ont certains inconvénients bien connus et imposent un maniement correct. Parmi les inconvénients il faut noter les troubles de la glycorégulation qui peuvent apparaître, révélant parfois un diabète latent. Les hémorragies digestives sont aussi à craindre d'autant que la malade peut présenter des troubles de la crase sanguine et surtout une anémie constante.

Les perturbations de l'équilibre hydro-sodé sont un point très important à surveiller : le ionogramme précisera les corrections éventuelles à apporter notamment en ce qui concerne le potassium, le régime désodé sera associé . Il ne faut pas oublier le risque chez ces malades soumis à une corticothérapie prolongée de voir survenir des troubles psychiques.

Enfin, la protection anti-infectieuse devra être systématique en ne méconnaissant pas le danger de certains antibiotiques tels que pénicillines, tétracyclines ou des sulfamides.

Les antipaludéens de synthèse sont souvent préférés lors des périodes calmes de la maladie. Durant la grossesse ils peuvent être prescrits associés à une faible dose de corticoïdes : ils n'ont pas d'inconvénient pour la grossesse et n'ont pas d'incidence foetale, ce sont là les conclusions des divers auteurs. Bien entendu leur administration prolongée nécessite une surveillance ophtalmologique afin de dépister à temps des troubles visuels ou oculaires tels que kératopathies et, heureusement, rares, rétinopathies. Les doses utilisées varient de 3 à 6 comprimés d'hydroxychloroquine par exemple.

Citons à côté de ces deux indications majeures l'acide acétyl-salicylique dont les effets sont bien connus et que certains auteurs utilisent toujours volontiers.

Disons un mot du traitement de complications particulières : les manifestations cardiaques source souvent de collapsus doivent imposer un traitement d'urgence qui dans ces cas s'avère souvent insuffisant.

Dans les manifestations rénales graves, l'aldactone permet de lutter contre les rétentions hydriques importantes ; la dialyse ou autres procédés d'épuration permettent rarement de sauver ces malades qui présentent une poussée aiguë généralisée.

II - LE PROBLEME OBSTETRICAL .

Avant de considérer le problème obstétrical il faut insister sur un point commun à l'attitude médicale et à l'attitude obstétricale c'est celui de l'hygiène de vie que doit s'efforcer de respecter la malade.

L'hygiène de vie joue en effet un rôle important dans la thérapeutique de l'association lupus et grossesse. Tout excès est contre-indiqué et le repos occupe une grande place dans cet hygiène de vie : repos complet au lit en cas de poussée aiguë, repos simple journalier avec cessation de toute activité prenante en cas de rémission ; rappelons que l'exposition au soleil est formellement contre-indiquée, cette dernière pouvant déclencher à elle seule une poussée aiguë de la maladie.

Certains auteurs ont pensé, à la lumière de la théorie métabolique de la maladie, qu'il était souhaitable d'instituer un régime alimentaire particulier supprimant certains acides aminés notamment. Il ne semble pas que cette attitude soit couronnée de succès : en fait, un régime qualitatif et suffisant doit être institué, de façon à assurer une prise de poids minimum.

Cette prise de poids devra en effet être contrôlée fréquemment.

Parallèlement on s'assurera de l'absence d'albuminurie cette dernière devant faire craindre une néphropathie au pronostic si fâcheux comme en témoignent nos observations ; la surveillance de la tension artérielle rentre bien sûr dans ce cadre.

Il apparaît de plus en plus qu'une thérapeutique substitutive hormonale s'avère nécessaire : il faudra systématiquement contrôler par des dosages hormonaux la fonction placentaire, un déficit hormonal devant faire craindre un mauvais fonctionnement global de cette annexe et la survenue éventuelle d'un accident. En général ce déficit est global et nécessite l'apport à la fois d'oestrogènes et de progestatifs.

Doit-on adjoindre dans les cas d'avortements répétés un traitement antiallergique ? Nous le pensons, qu'il soit utile ou non, il a le mérite d'être inoffensif : il consiste en l'administration de diammaglobuline aux doses 10 et 3, suivie de celle d'histoglobine ; le contrôle se fait par des dosages répétés de pouvoir histaminopexique sans que l'on sache d'ailleurs ce qu'il exprime en réalité.

Plus aigu est le problème de l'interruption de la grossesse. On peut dire qu'en fin de grossesse, aux alentours de 8 mois, si des signes alarmants concernant la mère ou l'enfant ou les deux à la fois, surviennent, l'attitude interventionniste est valable comme dans toute autre grossesse d'ailleurs. Faut-il choisir la voie basse ou la voie haute ? Il n'est pas de critère décisif mais plutôt la situation du moment, les antécédents, la stérilisation éventuellement décidée, feront opter pour l'une plutôt que pour l'autre.

Quand la grossesse est peu avancée c'est le problème de l'avortement thérapeutique qui peut être posé. Si cette solution devait apporter une amélioration certaine dans le pronostic vital de la mère elle serait valable : or il semble bien plutôt que cet acte doive être considéré comme une agression supplémentaire ayant pour seul résultat peut être d'accélérer l'évolution.

DONALDSON et ALVAREZ rapportent 12 cas d'avortements thérapeutiques sur 81 grossesses survenues chez des lupiques : une seule fois l'état de la malade fut amélioré, dans les autres cas l'état n'est pas modifié, voire semble aggravé.

Pour SIGUIER l'avortement thérapeutique doit être proscrit : néanmoins pour l'un de nos cas qu'il suivit, cette décision fut prise et la malade survécut. Dans le cas de néphropathie sévère survenant en tout début de grossesse ce geste peut être salutaire car on ne saurait nier l'influence néfaste de la grossesse sur l'évolution de cette insuffisance rénale.

Si l'accouchement se déroule normalement peu de précautions s'imposent nous l'avons vu, en dehors d'une adaptation du traitement corticoïde. Les suites de couches seront pourtant l'objet d'une surveillance toute particulière. Les hémorragies sont en effet à craindre puisqu'il est classique de citer les perturbations de la crase sanguine chez ces malades : l'anémie sera rapidement réparée et les divers tests de coagulation indiqueront les apports éventuellement correctifs à faire, notamment en ce qui concerne les plaquettes. A l'opposé on craindra la survenue d'une phlébite chez ces malades, parfois alitées de longue date : nos observations relatent plusieurs cas de phlébite en cours de grossesse ou en post-abortum, cela suffit pour nous inciter à dépister le moindre signe en post-partum.

Il nous reste à envisager le cas de l'enfant. Il est souvent prématuré, il est en tout cas fragile et les plus grands soins devront l'entourer. Certains proposent de relancer leurs surrénales par de l'ACTH, mais nous n'avons pas constaté d'insuffisance patente. La recherche des cellules LE et la surveillance par la suite s'imposent en tout cas.

III - CONCLUSION

Cet exposé sur la thérapeutique mise à notre disposition pourrait laisser croire que nous contrôlons la maladie. Il n'en est hélas rien bien souvent . Tout au plus réussit-on davantage à permettre à ces malades de mener des grossesses près du terme. Aussi doit-on avoir une attitude préventive chez ces femmes.

En période de rémission , et si la grossesse est ardemment désirée on ne peut que l'autoriser. En période aiguë, elle est formellement déconseillée, et chez les femmes qui ne désirent pas de nouvelles maternités l'attitude contraceptive est justifiée, en particulier la ligature -section des trompes.

oOo

C O N C L U S I O N S

L'étude de sept observations d'association lupus et grossesse nous a permis de relever les diverses publications parues à ce sujet. Il s'avère que ces dernières sont assez récentes, ce qui témoigne de l'intérêt actuel de cette pathologie. Mais si les publications sont nombreuses, elles n'apportent pas pour autant une solution définitive au problème : sans doute est-ce dû au fait que les publications rassemblent peu de cas à la fois, ce qui ne permet pas de faire une étude statistique qui établirait des données précises. Nous-mêmes, nous n'apportons ici que sept observations, peut-on en tirer des conclusions définitives ? Il est évident que non, toutefois certaines remarques s'imposent qui dans le cadre des avis déjà émis apporteront peut-être des éléments complémentaires pour établir une conviction.

Nos observations intéressent des femmes jeunes, l'âge variant entre 20 et 30 ans et la moyenne se situant à 25 ans. Si l'on considère les publications antérieures, on s'aperçoit que c'est l'âge noté par la plupart des auteurs. Il semble qu'on puisse d'emblée en déduire un fait, à savoir que la maladie lupique ne détermine pas chez les femmes une stérilité dans le sens strict du terme en tous cas. Il n'est pas surprenant que l'association lupus et grossesse se rencontre dans la première moitié de la vie puisque c'est alors la période de fécondabilité la plus grande correspondant à la maturité génitale de la femme. Mais on voit tout de suite aussi l'importance de cette notion quant à l'évolution de la maladie lupique et à l'avenir proche ou lointain de la femme; nous reviendrons plus loin sur ces conséquences.

Quant à la fréquence de la maladie chez la femme enceinte, nos 7 observations ont été recueillies entre 1961 et 1966 à la Maternité de l'Hôpital Lariboisière, ce qui correspond à environ 14.000 accouchements pendant cette période, donc à 1 grossesse chez une lupique pour 2000 grossesses. La littérature donne en général une grossesse pour 1.500 et 1.800 . Il va sans dire que ces chiffres sont peu significatifs car il faut tenir compte des livraisons éventuelles entre un Service de Rhumatologie ou de Médecine Interne avec une Maternité: le fait qu'un grand centre de Rhumatologie se situe dans le même hôpital qu'une maternité peut entraîner une statistique élevée au détriment de statistiques plus basses ailleurs. En fait ce facteur n'a pas joué pour notre étude. Plus intéressant à considérer est le nombre de grossesses survenant chez les lupiques, certains auteurs notent une grossesse pour cinq, d'autres pour dix. Si l'on considère nos malades, on obtient 20 grossesses pour 7 malades, ce qui est bien supérieur aux chiffres donnés habituellement. Si l'on considère le chiffre des grossesses menées à terme ou presque à terme, on note 6 enfants vivants, les autres grossesses se sont terminées par 7 avortements spontanés situés entre 1 et 3 mois et 7 accouchements prématurés. Nous sommes loin des chiffres habituellement rencontrés dans une population normale, si bien qu'une conclusion semble s'imposer telle que la maladie lupique est nocive pour la grossesse, aux divers stades de celle-ci.

Nous avons dit plus haut que la maladie lupique n'entraîne pas une stérilité au sens propre du terme : notre chiffre de 20 grossesses pour 7 malades en est un témoin. Mais le nombre de grossesses menées à terme est alarmant, seulement 6 enfants vivants ; il reste 7 avortements précoces et 7 accouchements prématurés, parmi ceux-ci 3 morts in utéro. Plusieurs hypothèses se présentent à l'esprit pour expliquer cette proportion catastrophique.

On sait que la grossesse est une greffe et qu'il existe dans ce phénomène une attitude de tolérance immunologique assez inexplicable pour l'instant; on sait d'ailleurs aussi que les défenses immunologiques sont plus réduites lors des périodes de gestation. Mais dans la maladie lupique nous avons affaire à des malades dont le système immunitaire est exacerbé puisqu'il entraîne la production d'auto-anticorps : il pourrait être séduisant

d'expliquer les avortements spontanés par un phénomène de rejet , d'autant que l'on ne retrouve pas d'autre étiologie dans ces cas. C'est dans cet esprit que pour l'une de nos malades nous avons institué un traitement anti-allergique en sus du traitement habituel : le résultat a été un enfant vivant. Cela ne permet pas de tirer des conclusions définitives mais méritait peut être d'être signalé.

Les accouchements prématurés, ou les morts in utéro, semblent liés eux, aux manifestations rénales de la maladie lupique qui, comparativement aux néphropathies gravidiques, entraînent des troubles au niveau de l'implantation placentaire avec ischémie et localement poussées hypertensives brutales déterminant une nécrose qui aboutit à la mort foetale in utéro ou à l'accouchement prématuré. En faveur de cette hypothèse plaide l'évolution des observations apportées avec l'étude de quelques placentas qui témoignent d'un vieillissement précoce ou de l'existence d'un hématome. Un autre élément important, spécifique de l'insuffisance placentaire est l'état généralement hypotrophiques des enfants : car même chez les vivants on a affaire à des poids inférieurs à ceux rencontrés normalement qu'ils soient nés prématurément ou non.

Est-ce à dire qu'ils sont atteints par la maladie lupique eux aussi, nous ne le pensons pas. Bien sûr à la naissance ils peuvent présenter les stigmates biologiques de la maladie avec mise en évidence dans le sang du cordon de cellules L.E. ou d'anticorps anti DNA, mais ceux-ci disparaissent rapidement dans les deux mois qui suivent. Certains cas de lupus congénital ont été rapportés : s'agit-il de transmission d'un facteur inconnu responsable de la maladie ou s'agit-il plutôt d'un gène transmis rendant la maladie héréditaire ; en faveur de cette hypothèse on note souvent chez les ascendants des malades un terrain rhumatoïde voire plus particulièrement l'existence d'une P.C.E. différente bien sûr d'une maladie lupique mais pouvant peut être rentrer dans le même cadre.

Ces diverses remarques semblent devoir imposer la conclusion suivante : la maladie lupique a une influence néfaste sur la grossesse, la réciproque est-elle vraie ? Si l'on se réfère à nos observations la réponse se saurait

être qu'affirmative , la grossesse exerce une influence nocive sur la maladie ; sur sept femmes lupiques présentant des grossesses, quatre d'entre elles dont deux primipares décédèrent au cours de la gestation ! La plupart des auteurs français précisent cette aggravation au cours de la grossesse. Une statistique étrangère semble prouver le contraire en révélant des cas améliorés pendant la grossesse; on peut invoquer plusieurs explications à ce sujet ; l'effet du traitement, peut être mieux appliqué pendant la grossesse, entraîne une rémission. On sait aussi que l'état gravidique suscite un hyperfonctionnement surrénalien avec production accrue de corticoïdes, sans compter l'apport éventuel des sécrétions foetales. La tolérance immunitaire rencontrée au cours de la grossesse peut aussi jouer en faveur de cette amélioration transitoire chez la malade. Ce sont là des hypothèses, sans réponse encore. Mais surtout il semble que les statistiques définissant les caractères bienfaisants de la grossesse sur la maladie lupique s'appuient sur des données particulières : il s'agit bien souvent de malades présentant un lupus sub-aigu, voire discorde, et l'on sait l'attitude de SIGUIER et coll. qui établissent une limite précise entre ces formes et la maladie lupique aiguë. Ce qui semble ressortir de nos observations, c'est la notion suivante : lorsque les malades présentent une manifestation rénale de la maladie lupique, la grossesse comme lors de toutes les autres atteintes rénales organiques, entraîne une aggravation . Ceci nous conduit à envisager les diverses solutions thérapeutiques.

Comme il s'agit d'une insuffisance rénale grave avec éventuellement d'autres manifestations viscérales, on pourrait être tenté de poser l'indication d'un avortement thérapeutique . La plupart des auteurs et récemment encore SIGUIER et coll. condamnent formellement cette attitude : l'un de nos cas, suivi conjointement par son service, en bénéficia toutefois, obtenant ainsi une rémission très nette. Mais dans l'ensemble, le déclenchement prématuré n'entraîne pas d'amélioration, la maladie évoluant pour son propre compte lorsqu'elle atteint ce stade, et l'avortement thérapeutique comme le déclenchement, ce dernier avec l'espoir bien souvent contrarié d'avoir un enfant vivant, ne modifie pas l'évolution, se comportant plutôt comme une agression supplémentaire qui exacerbe les troubles de la maladie.

C'est donc dans un diagnostic précoce et une thérapeutique vite instituée que résident les seuls espoirs de juguler l'évolution de la maladie.

Le diagnostic précoce, doit être évoqué parfois par l'obstétricien et il faut y songer devant un tableau apparent de néphropathie gravidique rebelle aux thérapeutiques habituelles.

L'étude des antécédents, et chez nos malades, l'interrogatoire permet souvent de découvrir des crises étiquetées "rhumatisme articulaire", doit inciter, avant même l'apparition des manifestations typiques et nous insistons sur les manifestations cutanées rarement en défaut, à rechercher les signes biologiques qui permettront de porter le diagnostic : une sérologie faussement positive, mais surtout des modifications de l'électrophorèse sanguine et la découverte de cellules L.E., qui peuvent en fait manquer, plus précisément les anticorps anti DNA et les anti DNP recherchés en immuno-fluorescence.

Ce diagnostic connu, ou porté par l'obstétricien entraîne la conduite à tenir suivante :

. une hygiène de vie stricte avec repos complet au lit en cas de poussée aiguë, en cours de rémission, un repos simple doit être institué ; l'exposition au soleil est formellement contre-indiquée.

- Un régime qualitatif et suffisant doit être prescrit en imposant à la malade une prise de poids minimum. Il sera désodé si la malade reçoit des corticoïdes, avec équilibration ionique, notamment en potassium.

- Les médications : les corticocides doivent être donnés en cours de poussée. Il semble souhaitable de les administrer à faible dose même en période de rémission pendant la grossesse en augmentant les doses devant tout incident et systématiquement en fin de grossesse et en post-partum. On associera volontiers les anti-paludéens de synthèse.

- Les médications anti-allergiques sont peut être à envisager lors de l'existence d'avortements à répétition .

- Enfin il faudra contrôler tout au cours de la grossesse le fonctionnement placentaire et apporter un traitement hormonal substitutif éventuel.

- Dans le post-partum il importe de contrôler la coagulation qui peut être perturbée et nécessiter l'apport de facteurs, notamment plaquettaires.

Quant à l'enfant, souvent hypotrophique ou prématuré, il faudra l'entourer des plus grands soins et certains auteurs préconisent l'administration d'ACTH afin de relancer ses surrénales peut-être mises au repos par la thérapeutique maternelle.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. MORIN

G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AZOURY F.J. et HESS J.W.
JAMA, 1957, 201, N° 6.

- 2 - S.J. BEHRMAN, M.D. and MICHIO NAKAYAMA M.D. Ph.D.-
Fertility and sterility
Vol. 16, n° 1, 1965.

- 3 - BERLYNE G.M., SHORT J.A. et VICKERS.-
Placental transmission of the LE factor.
Lancet, 2, 15, 1957.

- 4 - BOYD A., STODDART F.J. et PIERCE D.F.-
Lupus érythémateux simulant une toxémie gravidique.
Am. J. Obst. et Gynec., 1957, 74, 1062-1065.

- 5 - BRIDGE R.G. et FOLEY F.G.-
La transmission placentaire du facteur lupus érythémateux
Am. J. Med. Sc. , janv. 1954 , n° 1, 127- ; 1-8

- 6 - CRAWFORD G.M. et LEEPER R.W. -
Maladies de la peau au cours de la grossesse.
Arch. Dermat. Syph., 1950, 61, 753-71.

- 7 - CREYX, LENG, LEVY, DAVID-CHAUSSE J. et SERRES A.-
Lupoérythématoviscérite maligne apparue pendant la grossesse.
Bull. Soc. Franç. Derm. mai-juin 1954, n° 3, 296-297.

8 - MC CUISTON C.H., SCHOCH E.P.,

Possible discoid lupus erythematosus in newborn infant
Arch. Derm. 1954 ,70, 782.

9 - DEGOS R., DELORT J., LABET R.-

Lupus érythémateux aigu.
Grossesse. Cortisone pendant toute la grossesse.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1954, 4, 337

10 - DUMONT et VAGNON -

Gynécologie - Obstétrique 1967

11 - DONALDSON L.B. et ALVAREZ R.R. (de) -

Further observations on lupus erythematosus associated
with pregnancy.
Amer. Obst. Gynec. 1962, 83, 1461.

12 - DUVERNE, VOLLE H. et DEMILLY -

Grossesse et lupus érythémateux disséminé.
A propos de 2 cas.
Bull. Franç. Derm. avril-mai 1963, 70, n° 2, 303-308.

13 - DZIUBINSKI E.H., WINKELMANN R.K. et WILSON E.B.-

Lupus érythémateux disséminé et grossesse.
Am. J. Obst. Gyn., 15 déc. 1962, 84, n° 12, 1873-1877.

14 - ELLIS F.A., BERESTON E.S. -

Lupus erythematosus associated with pregnancy and menopause
Am. Arch. Derm. Syph. 1952, 65, 170-176.

15 - FRIEDMAN E.A. et RUTHERFORD J.W.-

Grossesse et lupus érythémateux.
Obst. et Gyn., 1956, 8, 601.

16 - GARSSENSTEIN M., POLLAK V.E. et KARK R.M. -

Lupus érythémateux disséminé et grossesse.
New England J. Med., 26 juillet 1962, 267, n° 4, 165-169

17 - HANSON et GHOSH -

Lupus érythémateux disséminé et grossesse.
Brit. Med. J. 20 nov. 1965, n° 5472, 1227-1228.

18 - HARTMANN J., RIBON M. , DELLESTABLE P. et DESCHAMPS J.P:-

Erythémateux disséminé et grossesse.
Gynec. Obst. avril-mai 1965, 64, n° 2, 263-270.

19 - MARLOW E.E., PEABODY H.D., NICKEL W.R.-

familial occurrence of systemic lupus erythematosus
J. Amer. Med. Ass. 1960, 173, 1641.

20 - MIJER F. et OLSEN R.N. -

Transplacental passage of the L.E. Factor.
J. Pediat. 1958, 52, 690.

21- MUND A., SIMSON J. et ROTHFIELD N.-

Effet de la grossesse sur l'évolution du lupus érythémateux
JAMA, 16 mars 1963, 183, n° 11, 917-920 .

22 - MURRAY F.A.-

Lupus érythémateux et grossesse.
J. Obst. Gyn. Brit. Emp. juin 1958, 65, n° 3, 401-408.

23 - NAPIORKOWSKA W.-

Lupus érythémateux et grossesse. Trois observations.
Polski Tygod. Lek, 1964, 19, n° 11, 390-392.

24 - PAPIERNIK, BERKHAEUER E.-

Presse Médicale , 74, n° 28, 4 juin 1966, p. 1469

25 - PAUPE J.-

Horizons médicaux Mars 1966, n° 130

26 - RAIN B.-

Enigme immunologique de la grossesse
Maternité, n° 4 , avril 1967, p. 135.

- 27 - REZENDE J. (de), BELFORT de AGUIAR P., GAMARSKI J. et MERCADANTE W.-

Lupus érythémateux et grossesse.

Rev. Gin. Obst. déc. 1958, 52, n° 6, 543-552.

- 28 - SCHWIMMER W.B., USTAY K.A. et BEHRMAN S.S.-

Obst. and Gynec. Vol. 30, 2, 1967, p. 192-200.

- 29 - SCHWIMMER W.B. M.D., KENAL A., USTAY M.D. and S.J. BEHRMANN M.D.-

Fertility of sterility

Vol. 18, n° 2, 1967.

- 30 - SHEARMAN R.P., SINGH S. et COOKE A.-

Lupus érythémateux généralisé pendant la grossesse traité par la mercaptopurine.

Med. J. Australia, 15 juin 1963, 50, n° 24, 896-897.

- 31 - SEIP M.-

Lupus érythémateux pendant la grossesse avec anémie, leucopénie et thrombocytopénie chez la mère et son nouveau-né.

Arch. Dis. Child. août 1960, 35, N° 182, 364-366.

- 32 - SEYMOUR KATSH Ph.D.-

Annals of allergy.

Vol. 24, novembre 1966.

- 33 - SIGUIER F., GODEAU P., LEVY R., BINET J.L. et RUEFF B.-

Lupus érythémateux et grossesse

B.M. Soc. Med. Hop. Paris. Janvier 1964, 115, n° 1, 119-126.

- 34 - SIGUIER F., GODEAU P., LEVY R., BINET J.L. et RUEFF B.-

Lupus érythémateux et grossesse.

Sem. Hop. Paris, 14 av. 1965, 41, n° 18/4, 1069-1076.

- 35 - THIERS H.-

Lupus érythémateux à évolution prolongée. Aggravation par la grossesse. Action de la cortisone à petites doses et par voie buccale
Bull. Soc. Franç. Derm. mars-avril. 1952, n° 2, 174-176.

36 - TURNER S.J., LEVINE L. et ROTHMAN A.-

Lupus erythemateux et grossesse.

Am. J. Obst. Gyn. juil., 70, n° *, 102-108

37 - VAGNON J.P.-

Thèse Lyon 1967

38 - VITSE M., SILBERBERG et NGUYEN PHU THANH -

Lupo-érythémato-viscéríte et gravido-puerpéralité.

Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. , nov-Déc. 1965, 17, n° 5, 444-445

